

**Galenische Maßnahmen zur Verbesserung
biopharmazeutisch relevanter Eigenschaften des
Ketoconazols unter Berücksichtigung der
pH-Wert-Schwankungen im Gastrointestinaltrakt**

vorgelegt von

Christian Fritsch

aus Erlangen

*Diss
Erlangen
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546226_0014

Galenische Maßnahmen zur Verbesserung
biopharmazeutisch relevanter Eigenschaften des
Ketoconazols unter Berücksichtigung der
pH-Wert-Schwankungen im Gastrointestinaltrakt

Den naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Christian Fritsch
aus Erlangen

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung : ~~07.~~ Februar 1985

Vorsitzender der

Prüfungskommission : Professor Dr. K. Brodersen

Erstberichterstatte r : Professor Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatte r : Professor Dr. O. Dann

Für Petra

meinen Eltern in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Dezember 1980 bis Dezember 1984 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für pharmazeutische Technologie, der Universität Erlangen Nürnberg angefertigt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer,
Herrn Prof. Dr. E. Nürnberg, danke ich für die Überlassung des Themas sowie die vielen wertvollen Anregungen und Diskussionen zur Durchführung der Arbeit.

Der Fa. Janssen Pharmaceutica in Beerse/Belgien gilt mein besonderer Dank für die großzügige Bereitstellung von Ketoconazol und Miconazol. Den Herren Dr. W. Van Bever und Dr. Ch. Hörig möchte ich für wertvolle Diskussionen, die Beschaffung von Literatur und das Interesse an der Arbeit danken. Als sehr informativ und nützlich erwiesen sich Gespräche mit den Herren Dr. J. Heykants, Dr. I. A. Stevens, P. Gilis, J. Meesens und J. Peeters anlässlich des mir im März 1981 ermöglichten Aufenthalts bei Janssen in Belgien.

Weiterhin danke ich Herrn R. Spring und Herrn K. Domschky von der Janssen GmbH, Neuss, für die Überlassung von Literatur und aktuelle Informationen zu Ketoconazol aus dem klinischen Bereich.

Innerhalb der Universität gilt mein Dank :

Herrn Prof. Dr. E. Haneke, Dermatologische Klinik, für die unter seiner Leitung zum Zwecke von Bioverfügbarkeitsstudien durchgeführte Gewinnung von Blutproben.

Allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für pharmazeutische Technologie danke ich für die gute Zusammenarbeit und die fachlichen und nichtfachlichen Diskussionen. Herrn Dr. D. Schenk danke ich für die Ausarbeitung und Bereitstellung von Programmen für rechnergestützte Meßtechnik, den Herren M. Keil und W. Oechslein für die Anfertigung von REM-Aufnahmen und Frau L. Schedl für die Ausführung photographischer Arbeiten.

Frau K. Gast sei für die vielen Schreibarbeiten und ihre stete Hilfsbereitschaft gedankt.

Den Herren L. Drechsler und W. Müller danke ich für die stets prompte und sorgfältige Ausführung mechanischer und feinmechanischer Arbeiten sowie für die ergiebigen Gespräche.

Bei den Herren Dr. K.D. Reinartz, Institut für Mathematische Maschinen und Datenverarbeitung, und Dipl. Math. G. Hofmann bedanke ich mich für die fachliche mathematische Beratung bei der Erstellung bestimmter Rechnerprogramme - wenngleich diese in der Arbeit nicht aufgeführt sind.

Schließlich sei Frau Petra Bedenk für das Zeichnen von chemischen Formeln gedankt.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen und Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Nach dem Gesetz über die Einheiten im Meßwesen vom 2.7. 1969, geändert am 6.7. 1973, ist die offizielle Einheit für Temperaturangaben Kelvin (K). Zum besseren Verständnis sind im Text die Werte der Celsiusskala in Klammern beigefügt.

Inhaltsverzeichnis :

1.	Einleitung	1
1.1	Mykosen und Antimykotika	3
1.2	Ketoconazol : therapeutischer Wert und Bioverfügbarkeit	5
1.3	Galenische Aspekte	7
1.4	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	11
2.	Der Wirkstoff, physikalisch-chemische Eigenschaften	13
2.1	Kristallinität und Polymorphie	16
2.1.1	Charakterisierung der Ausgangssubstanz	17
2.1.1.1	Polarisationsmikroskopie	17
2.1.1.2	Rasterelektronenmikroskopie	18
2.1.1.3	Röntgendiffraktometrie	20
2.1.1.2	Differentialthermoanalyse	22
2.1.2	Schmelzerstarres Ketoconazol	24
2.1.2.1	Bestimmung der Erweichungstemperatur einer erstarrten Ketoconazol-Schmelze	27
2.1.3	Ketoconazol nach Auskristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln	30
2.2	Löslichkeit und pH-Wert	37
2.2.1	Löslichkeit der Base in Wasser und in organischen Lösungsmitteln	37
2.2.2	Ketoconazol in der dissoziierten Form	39
2.2.3	Erstellung eines pH-Löslichkeitsprofils	41
2.2.4	Berechnung von pH-Löslichkeitsprofilen über pH-Löslichkeitsgleichungen	44
2.2.5	Vergleich der pH-abhängigen Löslichkeiten von Miconazol und Ketoconazol	49
2.2.6	Magensaftsekretion und Magen-pH-Wert im Hinblick auf die Ketoconazol-Resorption	51
2.3	Zusammenfassung	55
3.	Technologische Maßnahmen zur Erhöhung der Sättigungslöslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit	57
3.1	Sprühtrocknung	61
3.1.1	Apparative Voraussetzungen	63
3.1.2	Überlegungen zur Explosionsgefährlichkeit der erzeugten Methanol-Wasser-Luft-Gemische	66

3.1.3	Ketoconazol-Sprühtrocknungsprodukte : Ermittlung des optimalen Hydrokolloidzusatzes nach Art und Menge	70
3.2	Sprüherstarrung	82
3.3	Mahlung	89
3.4	Ausfällung	97
3.5	Zusammenfassung	104
4.	Entwicklung einer Tablettenrezeptur	105
4.1	Verpressung einer Basisrezeptur ohne Sprengmittel	106
4.2	Auswahl geeigneter wasserunlöslicher Sprengmittel und deren Charakterisierung	108
4.2.1	Bestimmung von Pulverkennzahlen	109
4.2.2	Volumenexpansion bei Wasserzugabe	110
4.2.3	Wasseraufnahmevermögen und Wasseraufnahme- geschwindigkeit	114
4.2.4	Bestimmung der Quellungsdrücke	118
4.2.5	Zusammenfassung	121
4.3	Wirksamkeit der Sprengmittel in Tabletten- rezepturen	121
4.4	Vergleichende Untersuchungen des in-vitro-Auflösungsverhaltens von Eigenpräparat und Handelspräparat	126
5.	Biopharmazeutische Untersuchungen	130
5.1	Betrachtungen zur Resorption und Pharmakokinetik	130
5.2	Plasmaspiegel und Magen-pH-Wert	134
5.2.1	Resorptions-Studie an Beagle-Hunden	135
5.2.2	Humanversuch mit eingestelltem pH-Wert	139
5.3	Ketoconazol-Plasmakonzentrationen bei Patienten in der Dauertherapie	142
5.4	Zusammenfassung	146

6.	Ketoconazol-Injektionslösung	148
6.1	Erhöhung der Löslichkeit durch Cosolvency	148
6.2	Lösungsvermittlung durch Solubilisierung	153
6.3	Lyophilisation	159
6.3.1	Herstellung	159
6.3.2	Untersuchung der Lyophilisate	161
6.4	Bewertung	
7.	Stabilität	168
7.1	Physikalische Stabilität des Ketoconazol - MC 85 : 15 Sprühproduktes : Prüfung auf Rekristallisation	168
7.2	Freisetzungskurven mit gelagerten Tabletten	171
7.3	Stabilität in wäßrig sauren Lösungen	173
7.3.1	Oxidation	174
7.3.2	Hydrolyse	175
7.3.3	Kurzeit-Stabilitätstest	176
7.3.4	Stabilität von Lyophilisaten	179
8.	Zusammenfassung	181
9.	Anhang	186
9.1	HPLC-Methoden	186
9.1.1	HPLC-Methode 1	186
9.1.2	HPLC-Methode 2	188
9.1.3	HPLC-Methode 3	189
9.2	Beschreibung der Apparatur zur Bestimmung von Quellungsdrücken unter konstant gehaltenem Volumen	190
9.3	Nachweis der ersten Ordnung beim zeitlichen Verlauf der Wasseraufnahme von Sprengmitteln	193
9.4	Pufferlösungen	194
9.5	Verwendete Geräte	195
9.6	Materialien	198
10.	Literaturverzeichnis	200
	Lebenslauf	207

1. Einleitung

Pilzinfektionen der Haut und anderer Organe des Menschen - die Mykosen - übertreffen im Hinblick sowohl auf ihre Häufigkeit als auch ihre Dauer alle anderen mikrobiellen Infektionen und stellen vielfach ein ernstes therapeutisches Problem dar.

An der Körperoberfläche lokalisierte Pilzerkrankungen werden seit jeher überwiegend mit äußerlich anzuwendenden Arzneimitteln behandelt. Lediglich bei Dermatophyteninfektionen ist eine systemische Behandlung mit Griseofulvin möglich.

Als wesentlich schwieriger erweist sich die antimykotische Therapie, wenn Pilze innere Organe befallen haben und dann nur durch systemisch wirksame Antimykotika angreifbar sind.

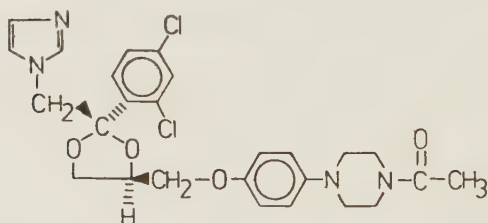
Der Verlauf solcher Endomykosen ist häufig bösartig, manchmal klinisch-pathologisch auf Grund metastasierenden Verhaltens karzinomähnlich und bei fehlender oder unzureichender Therapie u.U. auch letal.

Die Anzahl systemisch wirksamer Antimykotika ist bis heute gering. Zusätzlich ist deren therapeutischer Wert vielfach durch nachteilige Faktoren, wie Nebenwirkungen, enges Wirkungsspektrum, Resistenzentwicklung und problematische Applikation eingeschränkt.

Vor diesem Hintergrund muß die Einführung von Ketoconazol *) im Jahre 1981 als eine Bereicherung für die antimykotische Chemotherapie angesehen werden.

*) Nizoral - Tabletten, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

Ketoconazol ist ein Vertreter aus einer Reihe von Imidazol-
verbindungen mit hoher antimykotischer Wirksamkeit nach per-
oraler Applikation. Gegenüber seinen Vorgängern vom Typ des
Clotrimazols (Tritylimidazol-Derivate) bzw. des Miconazols
(Imidazoloyl-Derivate) unterscheidet sich Ketoconazol durch
die zusätzliche Einführung eines Dioxolan- und eines
Piperazin-Ringes (Dioxolanphenethylimidazol-Derivat).



Ketoconazol

Abb. 1 Strukturformel des Ketoconazols
(genaue chemische Bezeichnung : siehe Seite 14)

Mit seiner komplexeren chemischen Struktur gewinnt Ketoconazol gegenüber den früheren, hauptsächlich nur topisch angewendeten Imidazolantimykotika die Eigenschaft, im Gastrointestinaltrakt besser resorptionsfähig zu sein. Die Wirksamkeit, das Wirkungsspektrum und die relativ geringe Toxizität der Substanzklasse bleiben dabei erhalten.

1.1 Mykosen und Antimykotika

Zur Behandlung der Mykosen stehen nur wenige, spezifisch antimycetisch bzw. antimykotisch wirksame Substanzen zur Verfügung. Einen Überblick gibt Tabelle 1. Die Einteilung der Mykosen und der Antimykotika erfolgt hier nach der Zugehörigkeit des Erregers zu einer der 4 Gruppen, in die humanpathogene Pilze üblicherweise eingeteilt werden.

HUMANPATHOGENE PILZE UND MYKOSEN				
Pilzgruppe	Dermatophyten	Hefen	Schimmelpilze	Dimorphe Pilze
Gattungen	Trichophyton Microsporon Epidermatophyton	Candida Torulopsis Trichosporon Cryptococcus	Aspergillus Mucor Absidia Rhizopus	Histoplasma Coccidioides Blastomyces Paracoccidioides
Mykosen	Dermatomykose (= Tinea) Onychomykose	Candidiasis (= Soor) Torulopsidose Trichosporie Cryptococcose Pityriasis versicolor	Aspergillose Aspergillom Mucormykose Phykomykose	Histoplasmose Coccidioidomykose nord- u.südä. Blastomykose
ANTIMYKOTIKA				
lokal	Imidazole Polyene Jodnaphat Dibenzthion	Imidazole Polyene	(keine Oberflächenmykosen)	
parenteral	(entfällt)	Amphotericin Flucytosin Miconazol	Amphotericin Miconazol	Amphotericin Miconazol
oral	Griseofulvin Ketoconazol	Flucytosin Ketoconazol	Ketoconazol	Ketoconazol

Tab. 1

An der Körperoberfläche lokalisierte Pilzerkrankungen, vor allem durch Dermatophyten hervorgerufene Haut- und Nagelmykosen, sind in der Bevölkerung weit verbreitet. Hinzu kommen Infektionen der Schleimhäute durch Hefen, besonders Candida-Arten.

Bei Dermatophyten-Infektionen ist die lokale Therapie, aber auch die systemische Anwendung von Griseofulvin häufig durch einen langen Behandlungszeitraum sowie mäßige Erfolgsquoten gekennzeichnet. Durch Hefen verursachte Schleimhautmykosen, z.B. die chronisch mucokutane Candidose, sind durch ausschließlich lokale Maßnahmen häufig nur schwer zu therapieren.

Als Erreger der System- und Organmykosen (Endomykosen) kommen in Frage : Hefen, Schimmelpilze und dimorphe Pilze. Diese relativ seltenen, jedoch schweren Erkrankungen sind im Zunehmen begriffen. Die Ursachen hierfür sind teilweise iatrogener Natur : Durch übermäßigen Gebrauch von Antibiotika und Glucokortikoiden wird der Organismus anfälliger für Pilzerkrankungen. Darüberhinaus ist bei den durch dimorphe Pilze verursachten außereuropäischen Mykosen mit einem Übergreifen durch modernen Tourismus zu rechnen.

Die wenigen Antimykotika, die dem Therapeuten zur Behandlung der Endomykosen vor der Einführung des Ketoconazols zur Verfügung standen, haben gravierende Nachteile :

- Amphotericin B : Nephro- und Hepatotoxizität, Neuropathien
- Flucytosin : Wirkungsspektrum auf Hefen beschränkt, Resistenzentwicklung
- Miconazol : Gefahr anaphylaktischer Reaktionen bei der Infusion

1.2 Ketoconazol : Therapeutischer Wert und Bioverfügbarkeit

Auf Grund seiner Resorptionsfähigkeit nach oraler Applikation zeigt Ketoconazol in der Humantherapie systemische Wirksamkeit bei den verschiedensten Pilzinfektionen. Dabei sind Therapieerfolg und Therapiedauer von der individuellen Quote der Resorption des Wirkstoffs, der Lokalisation des Pilzes im Körper und von der fungistatischen Wirksamkeit gegen eine bestimmte Pilzspezies abhängig. Im allgemeinen sind im weichen, gut durchbluteten Gewebe lokalisierte Pilze besser angreifbar als solche, die schwerer zugängliche Bereiche, wie z.B. die keratinösen Anhangsgebilde, infiziert haben.

Oberflächen-Mykosen konnten durch Ketoconazol nach oraler Gabe im Falle der Pityriasis versicolor, den Dermatomykosen, der vaginalen Candidiasis und dem Mundsoor erfolgreich behandelt werden, wobei die Therapie bei 84-98 % der Erkrankten nach 1-4 Wochen ansprach (1,2). Nur ca. 80% von mit Ketoconazol behandelten Onychomykose-Patienten zeigten Heilung oder deutliche

Besserung nach 22-25 Wochen (1,2). Nach Ansicht verschiedener Autoren scheint hierbei gegenüber dem Griseofulvin eine gewisse Überlegenheit zu bestehen (3,4), zumal mit Ketoconazol auch griseofulvinresistente Dermatophyten-Hefe-Mischinfektionen therapeutisch zugänglich sind (5). Bei Patienten mit chronisch mucocutaner Candidose (CMC) wurde nur in 77% der Fälle klinische und mykologische Heilung erzielt (3).

Unterschiedliche Erfahrungen wurden auch mit der Ketoconazol-Therapie bei systemischen Mykosen gemacht.

Bei einer Erfolgsquote von 81-94% waren während eines Behandlungszeitraums von 2-10 Wochen die Paracoccidioidomykose, die Histoplasmose und die systemische Candidose gut therapierbar (1,2,6). Etwas weniger günstig lagen die Verhältnisse bei der Aspergillose und der Chromomykose, während es zu einer Heilung nach Ketoconazolbehandlung im Falle der Coccidioidomykose und des Aspergilloms nur noch in etwa der Hälfte der Fälle kommt (1,2,6,7,8).

Bei Therapieversagen und überlanger Therapiedauer drängte sich bald die Frage nach der Sicherheit der Resorption auf. Angaben zur absoluten Bioverfügbarkeit sowie der durchschnittlichen Resorptionsquote des Ketoconazols sind in der Literatur nicht zu finden, wohl u.a. da verträgliche i.v.-Injektionslösungen bisher nicht zur Verfügung stehen. Plasmaspiegelstudien ergaben jedoch, daß die Ketoconazol-Resorption einer großen inter- und intraindividuellen Schwankungsbreite unterworfen ist. Da nach gleichzeitiger Gabe von Antacida, sowie H₂-

Antihistaminika mit Ketoconazol besonders niedrige Plasmaspiegel gefunden wurden (9) , konnte ein Zusammenhang zwischen der Resorption des Antimykotikums und der Acidität des Magens postuliert werden. Auf Grund des basischen Charakters von Ketoconazol ist anzunehmen, daß dieses in salzsauren, wäßrigen Medien durch Hydrochloridbildung besser löslich ist als bei hohen pH-Werten in Form der freien Base. Demnach wäre die unbefriedigende Resorption der Substanz bei erhöhten pH-Werten des Magens als Folge einer ungenügenden Auflösung zu interpretieren.

Durch galenische Maßnahmen gelingt es mitunter, die Resorption schwer löslicher Arzneistoffe günstig zu beeinflussen.

1.3 Galenische Aspekte

Resorptionsprobleme und schwankende Plasmaspiegel, wie im vorliegenden Fall beim Ketoconazol, waren bereits früher bei einem anderen peroral applizierten Antimykotikum, dem Griseofulvin, beobachtet worden.

Dieser Umstand konnte durch eine galenische Maßnahme, nämlich der Mikronisierung des schwerlöslichen Wirkstoffs entscheidend verbessert werden. Noch günstigere Ergebnisse erzielten später mehrere Arbeitskreise durch mikrodisperse Verteilung von Griseofulvin in makromolekularen Trägersubstanzen (10,11,12,13,14,15,16).

Praktische Anwendung findet diese Technologie in dem 1982 eingeführten Handelspräparat Polygris^R.

Besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang dem Beitrag von E. NÜRNBERG und M. KRIEGER (17) zu, indem es durch Herstellung eines teilamorphen Griseofulvin-Methylcellulose-Sprühproduktes gelang, das Resorptionsverhalten derart günstig zu beeinflussen, daß gegenüber einem Handelspräparat mit mikronisiertem Wirkstoff erhöhte Blutspiegel sogar unter Senkung der applizierten Dosis erzielt werden konnten. Dies ist als deutlicher Vorteil zu werten, da die übliche Dosis mit 0,5-1g pro Tag bei der Dauertherapie doch recht hoch liegt.

Unter Anwendung ähnlicher Technologien wie beim Griseofulvin sollte eine Verbesserung der Resorption des Ketoconazols möglich sein, wenn die in dem Handelspräparat zu 200 mg/Tablette eingesetzte Substanz folgende Eigenschaften aufweist :

- kristalliner Charakter
- relativ hohe Teilchengröße
- Schwerlöslichkeit in Wasser

Die vom Hersteller zur Verfügung gestellte Substanz wurde daher im Polarisationsmikroskop (PM) auf Kristallinität und Teilchengröße untersucht. Sie erwies sich dabei als optisch anisotrop und war, da Teilchengrößen zwischen 50 μm und 150 μm festgestellt wurden, offensichtlich keiner Mikronisierung unterworfen worden (Abb. 2).

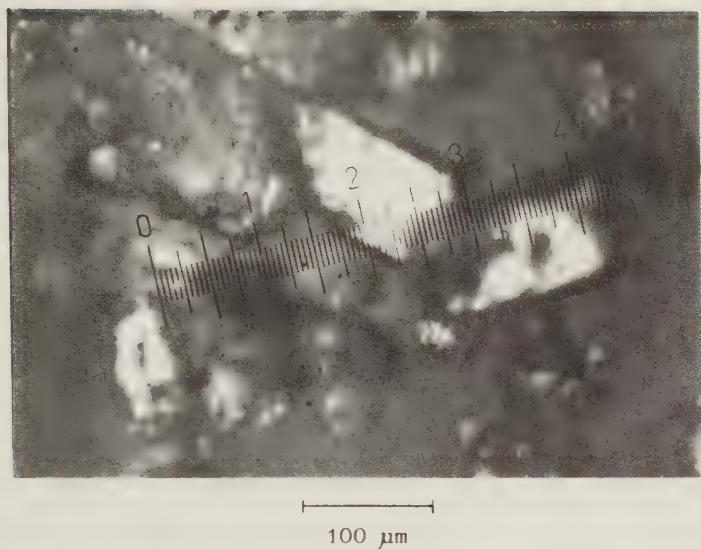


Abb. 2 PM-Aufnahme von Ketoconazol (Ausgangssubstanz)
Vergrößerung : 150 - fach

Anders als im Falle des Griseofulvins war beim Ketoconazol davon auszugehen, daß die Löslichkeit in wäßrigen Medien pH-abhängig ist. Daher wurde die Löslichkeit des Ketoconazols in einem orientierenden Vorversuch bei 3 verschiedenen pH-Werten in geeigneten Pufferlösungen - bei Raumtemperatur - überprüft. *)

pH - Wert	Löslichkeit
7,5	< 1 mg / 100 ml
4,0	105 mg / 100 ml
3,0	1080 mg / 100 ml

*) Die Löslichkeit des Ketoconazols in Abhängigkeit vom pH-Wert ist in Kapitel 2.2.3 (Seite 41 ff.) ausführlich beschrieben.

Bei einem pH-Wert von 7,5 ist die Substanz demnach extrem schwerlöslich; hingegen kann eine deutliche Zunahme der Löslichkeit konstatiert werden, wenn die pH-Werte in den sauren Bereich verschoben sind. Eine Erhöhung der Sättigungslöslichkeit durch galenische Maßnahmen wäre also nur bei pH-Werten über 4 sinnvoll. Betrachtet man die physiologischen Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt, so werden zwar im Darm die höheren pH-Werte gemessen, wenngleich auch im Magen unter bestimmten Voraussetzungen - z.B. bei Anacidität oder nach Gabe von Antacida - pH-Werte in diesem Bereich auftreten können.

Darüberhinaus fällt bei den festgestellten Löslichkeitswerten auf, daß galenische Probleme bei der Konzipierung einer gut verträglichen Ketoconazol-Injektionslösung zu erwarten sind.

So müßte der pH-Wert auf ca. 3 eingestellt werden, wenn 1 %ige Lösungen hergestellt werden sollen. Derart saure Injektionslösungen sind im allgemeinen schlecht verträglich. Zusätzlich muß im Einzelfall geprüft werden, ob Stabilitätsgründe die Einstellung eines bestimmten pH-Wertes zulassen.

Miconazol, welches üblicherweise nur topisch angewandt wird, ist das einzige Imidazolantimykotikum, das auch parenteral appliziert wird. Der handelsüblichen Injektionslösung (Daktar i.v.^R) ist polyoxyethyliertes Rizinusöl (Cremophor EL^R) zur Lösungsvermittlung zugesetzt (18). Ein gewisser Nachteil des Präparates besteht in dem Risiko zu anaphylaktischen Reaktionen, welche durch den Lösungsvermittler induziert sind. Somit fällt dem Galeniker die Aufgabe zu, besser

verträgliche Injektionsformen von Imidazolantimykotika zu entwickeln.

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit sollte sein, durch Entwicklung von Ketoconazol-Tabletten mit verbesserten Löslichkeitseigenschaften des Wirkstoffs, die Bioverfügbarkeit in den Fällen zu verbessern, in denen als Ursache für eine ungenügende Resorption der Substanz erhöhte gastrale pH-Werte diskutiert werden.

Um beim Ketoconazol eine Erhöhung der Sättigungslöslichkeit zu erzielen, mußte die feste Zustandsform der Ausgangssubstanz verändert werden. Neben der Prüfung, ob möglicherweise polymorphe Modifikationen existieren, sollte besonders auf die Herstellung und Stabilisierung des amorphen Zustands hingearbeitet werden.

Versuche unseres Arbeitskreises zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit des Antimykotikums Griseofulvin (19) sowie des Harnantiseptikums Nitrofurantoin (20) und des Herzglykosids Digoxin (21) hatten den Beweis erbracht, daß man durch Sprüh-trocknung dieser schwer wasserlöslichen Wirkstoffe unter gleichzeitigem Mitversprühen wasserlöslicher makromolekularer Hilfsstoffe Produkte erhält, die sich in ihren Auflösungseigenschaften vorteilhaft von den Ausgangssubstanzen unterscheiden.

Neben der Möglichkeit durch Sprühtrocknung verbesserte Ketoconazol-Produkte zu erhalten, kam das kostengünstige Verfahren der Sprüherstarrung in Betracht. Dazu mußte geprüft werden, ob die Substanz ohne Zersetzungerscheinungen in versprühbare und in der amorphen Form erstarrende Schmelzen zu überführen ist. Als weitere Verfahren zur Amorphisierung sollten die Mahlung und die Ausfällung mit berücksichtigt werden.

Um das Auflösungsverhalten neuer Wirkstoffpräparationen im Vergleich zur kristallinen Ausgangssubstanz testen zu können, mußte deren Sättigungslöslichkeit - unter Berücksichtigung der pH-Verhältnisse - exakt bestimmt werden.

Die technologischen Bemühungen sollten schließlich in der Entwicklung einer galenisch optimierten Ketoconazol-Tablette mit verbesserten Freigabeeigenschaften münden.

Eine neu konzipierte perorale Darreichungsform wirft die Frage nach der in-vitro/in-vivo-Korrelation und der relativen Bioverfügbarkeit auf. Durch orientierende tierexperimentelle Untersuchungen und Humanversuche sollte überprüft werden, ob durch eine Eigenpräparation die Resorptionsfähigkeit des Ketoconazols bei ungünstigen pH-Verhältnissen im Magen verbessert werden kann.

Weiterhin bestand die Aufgabe, experimentell zu klären, ob bezüglich Verträglichkeit und Stabilität zufriedenstellende Ketoconazol-Injektionsformen vorgeschlagen werden können. Um nach Möglichkeit 1%ige Lösungen zu erhalten, sollten die

Cosolvency und die Solubilisierung in Betracht gezogen werden. Hierbei mußte besonderer Wert auf die Auswahl geeigneter Hilfsstoffe gelegt werden. Zusätzlich sollte die Lyophilisation als pharmazeutisch übliches Verfahren zur Verbesserung des Auflösungsverhaltens und der Stabilität Berücksichtigung finden.

Schließlich mußte überprüft werden, unter welchen Bedingungen Ketoconazol und entsprechende Zubereitungen des Wirkstoffs zur Instabilität neigen und welche Stabilisierungsmaßnahmen im Einzelfall vorgeschlagen werden könnten.

2. Der Wirkstoff, physikalisch-chemische Eigenschaften

Eine mögliche galenische Verbesserung des Ketoconazols hatte zur Voraussetzung, daß die Substanz zunächst bezüglich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften zu charakterisieren war. Weiterhin war es Ziel der experimentellen Bemühungen, auf Möglichkeiten zur Veränderung der festen Zustandsform des Ausgangsmaterials frühzeitig zu prüfen.

Die chemische Formel des Ketoconazols ist bereits auf Seite 3 in Abb.1 vorgestellt worden.

Nach Merck-Index (22) handelt es sich um folgende Verbindung :

cis-1-Acetyl-4-(4-((2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1-H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)piperazin.

Die Summenformel lautet : C₂₆ H₂₈ Cl₂ N₄ O₄ ;

die relative Molmasse ist : 531,44 .

Entsprechend den Angaben des Herstellers *) besitzt die Substanz einen Schmelzbereich von 420 - 424 K (147 - 151 °C) und stellt ein weißes bis leicht beiges Pulver dar, das geruchlos und geschmackfrei ist.

Ketoconazol ist eine schwache Base mit vier Stickstoffatomen, von denen zwei in dem für wäßrige Systeme vorgegebenen pH-Bereich von 0 - 14 protonierbar sind.

Die Basizität des Imidazolrings ist durch einen pK_s-Wert von 6.51 gekennzeichnet, während der 4-Stickstoff im Piperazin-Ring mit einem pK_s-Wert von 2.94 die schwächer basische Funktion darstellt.

Ketoconazol besitzt im Dioxolan-Ring zwei optisch aktive Zentren. Dabei stehen der Imidazol-Ring und die Methoxyphenyl-piperazin-Seitenkette bezüglich des Dioxolanringes in cis-Stellung zueinander. Das cis-Isomere ist darüberhinaus ein Racemat aus dem (2R,4S)-1,3-dioxolan-Isomeren und dem (2S,4R)-1,3-dioxolan-Isomeren (23).

*) Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

Die räumliche Struktur der beiden Isomeren ist aus den Modellen in Abb. 3 und Abb. 4 ersichtlich.

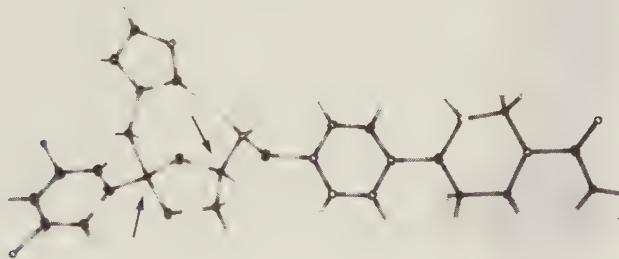


Abb. 3 Das (2R,4S)-1,3-dioxolan-Isomere

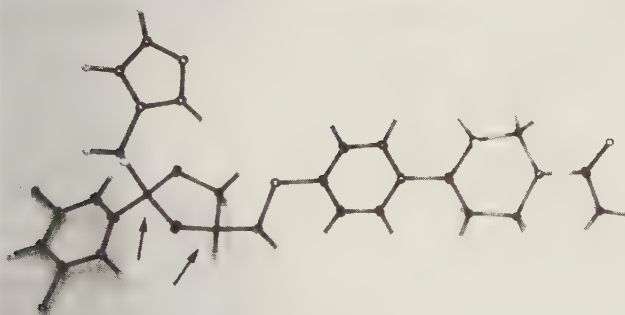


Abb. 4 Das (2S,4R)-1,3-dioxolan-Isomere

2.1 Kristallinität und Polymorphie

Arzneistoffe, wie überhaupt organische und anorganische Verbindungen, können bekanntlich im festen Aggregatzustand in unterschiedlichen Zustandsformen existieren.

Zu den Aufgaben des Galenikers gehören die Erkennung und Charakterisierung sowie auch die gezielte Herstellung, Stabilisierung und Verwendung solcher Formen. Galenisch relevante physikalisch-chemische Parameter, wie vor allem die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit sowie sich daraus ergebende biopharmazeutische Eigenschaften, hängen vom Erscheinungsbild des Arzneistoffs im festen Zustand in entscheidendem Maße ab.

Allgemein sind bei Festkörpern kristalline, parakristalline und amorphe Zustände möglich. Verschiedenartiger Aufbau des Kristallgitters bedingt polymorphe Modifikationen. Sind Lösungsmittelmoleküle definiert in den Kristall eingebaut, spricht man von Pseudopolymorphie. Unter parakristallinen bzw. flüssigkristallinen Zuständen sind anisotrope Anordnungen eines Festkörpers mit einem im Vergleich zum kristallinen Zustand niedrigen Ordnungszustand zu verstehen. Glasartig feste, isotrope Erscheinungsformen werden als amorphe Produkte bezeichnet.

Es war mit Rücksicht auf galenisch und biopharmazeutisch relevante Auswirkungen erforderlich, auch die Frage der Existenz polymorpher, pseudopolymorpher und amorpher Formen des Ketoconazols zu untersuchen.

2.1.1 Charakterisierung der Ausgangssubstanz

Um beim Ketoconazol verschiedene feste Zustandsformen charakterisieren zu können, war es nötig, zunächst die Ausgangssubstanz mit geeigneten physikalischen Methoden zu untersuchen. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sollten später als Bezugsgrößen für eventuell herstellbare andere feste Zustände des Ketoconazols zur Verfügung stehen.

2.1.1.1 Polarisationsmikroskopie

Im Polarisationsmikroskop zeigen kristalline Substanzen - wenn diesen kein kubisches Kristallgitter zugrunde liegt - die Erscheinung der optischen Anisotropie. Eine entsprechende Aufnahme (Abb. 2), welche den kristallinen Charakter der Ketoconazol-Ausgangssubstanz erkennen läßt, ist bereits auf Seite 9 vorgestellt.

Beim Mikroskopieren der Substanz fällt auf, daß diese sich bereits durch sehr leichtes Reiben zwischen Objektträger und Deckglas in kleinere kristalline Untereinheiten zerteilen läßt, wobei Teilchengrößen von 5 - 30 μm entstehen (Abb. 5).

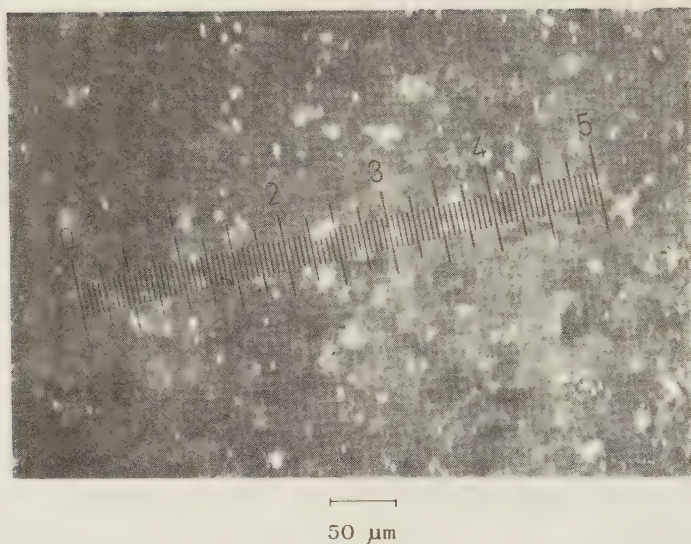


Abb. 5 Ketoconazol-Ausgangssubstanz, zerrieben
Vergrößerung : 150-fach

2.1.1.2 Rasterelektronenmikroskopie

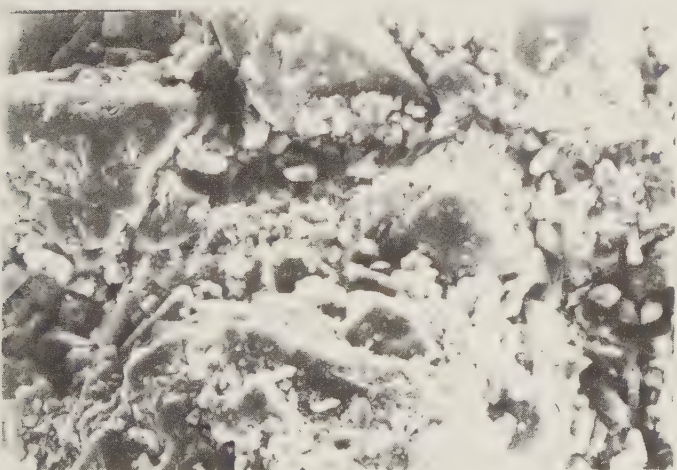
Durch Betrachtung im Rasterelektronenmikroskop sollten genauere Aufschlüsse über das kristalline Erscheinungsbild der Ausgangssubstanz zu gewinnen sein. Dabei zeigte es sich, daß zwei unterschiedliche Formen nebeneinander vorliegen.

Neben Einzelkristallen von 100 - 200 μm Größe - = Form A - (Abb. 6) finden sich anzahlmäßig etwa zu gleichen Anteilen Aggregate von zusammengelagerten kleineren (5 - 30 μm), kristallinen Untereinheiten - = Form B - (Abb. 7).



100 µm

Abb. 6 REM-Aufnahme eines Ketoconazol-Kristalls in der Ausgangssubstanz, (= Form A),
Vergrößerung : 400 - fach



20 µm

Abb. 7 REM-Aufnahme aggregierter kleiner Kristalle in der Ausgangssubstanz (= Form B),
Vergrößerung : 400 - fach

Der differenzierte Aufbau kristallinen Ketoconazol-Pulvers könnte u.U. im Zusammenhang mit dem racemischen Charakter der Substanz gesehen werden. Grundsätzlich können Racemate in drei unterschiedlichen, häufig nebeneinander anfallenden, kristallinen Anordnungen auskristallisieren (24,25) :

- als wahres Racemat
- als Konglomerat
- als Mischkristallinat

Von O.M. PEETERS et al. (23) konnte im Rahmen von röntgenstrukturanalytischen Untersuchungen nachgewiesen werden, daß Ketoconazol-Einkristalle, welche durch Kristallisation aus Isopropanol *) gewonnen waren, in Form von (wahren) Racematen vorliegen.

Eine exakte Aufklärung der angedeuteten Zusammenhänge - diese würde z.B. durch Erstellung von Phasendiagrammen möglich sein - wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht als erforderlich angesehen, da vor allem amorphe Zustandsformen des Ketoconazols im Mittelpunkt des Interesses standen.

*) Die hier untersuchte Ausgangssubstanz ist vom Hersteller ebenfalls aus Isopropanol umkristallisiert worden.

2.1.1.3 Röntgendiffraktometrie

Der kristalline Charakter der Ausgangssubstanz kann auch durch Röntgendiffraktometrie nachgewiesen werden (Abb. 8). Kristallines Material zeigt bekanntlich im Bereich von 2θ $5^0 - 35^0$

diskrete Beugungsreflexe. Im vorliegenden Ausgangsmaterial wurden bei der pulver-röntgendiffraktometrischen Untersuchung folgende Ergebnisse erhalten :

2 θ	I / I ₀	d ($\text{\AA}$)	2 θ	I / I ₀	d ($\text{\AA}$)
6.95	100.0	12.708	20.85	16.4	4.257
9.05	6.8	9.763	21.45	10.9	4.139
10.20	5.8	8.665	22.05	5.1	4.028
11.70	5.9	7.557	23.30	21.6	3.814
14.00	4.2	6.320	23.80	25.9	3.735
14.50	4.2	6.103	24.85	6.3	3.580
15.65	20.5	5.657	25.65	12.2	3.470
16.65	8.6	5.320	26.45	6.5	3.367
17.10	25.9	5.181	27.15	24.2	3.282
18.40	33.2	4.818	28.00	4.4	3.184
18.90	26.7	4.691	29.10	8.6	3.066
19.35	16.2	4.583	29.95	7.9	2.981
19.60	16.1	4.525	31.90	4.7	2.803
19.95	16.0	4.447	33.40	12.1	2.680
20.30	18.4	4.371	34.25	7.6	2.616

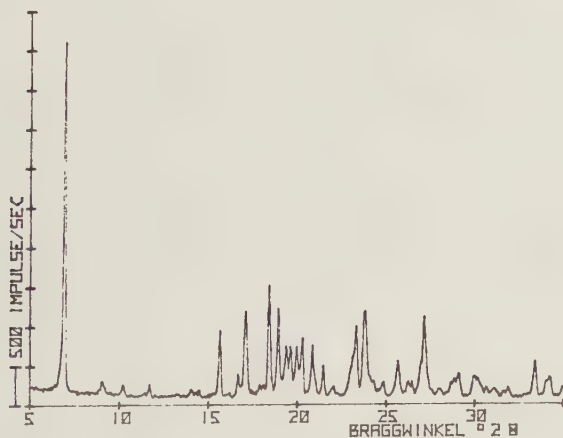


Abb. 8 Pulver-Röntgendiffraktogramm von Ketoconazol

Bei dem abgebildeten Röntgendiffraktogramm liegt der Reflex mit der höchsten Intensität bei $2\theta = 6,95^{\circ}$. Die Intensität der anderen Reflexe ist durch die I / I_0 - Werte prozentual auf diesen Reflex bezogen. Es zeigte sich bei Ketoconazol, daß bei gleichbleibenden 2θ - Werten die Höhe der Reflexe absolut und untereinander von Probe zu Probe stark variierte. Dies traf sowohl für unterschiedliche Chargen der Ausgangssubstanz als auch für selbst hergestellte Kristallisate zu (siehe Seite 34). Der Grund hierfür dürfte vor allem in Teilchengrößeneffekten liegen.

2.1.1.4 Differentialthermoanalyse

Über das Schmelzverhalten der Substanz sollten differentialthermoanalytische (DTA-) Untersuchungen genaueren Aufschluß geben. Hierbei wurde vor allem der Erkennung polymorpher Modifikationen Beachtung geschenkt, da solche in der Literatur bisher nicht beschrieben sind. Mit der DTA sind Modifikationen oder Mischungen aus solchen, wenn diese a priori vorliegen, erkennbar. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, durch Aufheiz- und Abkühlprozesse thermisch herstellbare Modifikationen zu analysieren.

Von dem chemisch verwandten Miconazol sind bisher 3 Modifikationen bekannt (26).

Abb. 9 zeigt das differentialthermoanalytische Verhalten von Ketoconazol beim Aufheizen bis über den Schmelzpunkt, dem an-

schließenden Abkühlen der Schmelze und dem erneuten Aufheizen der abgekühlten Schmelze.

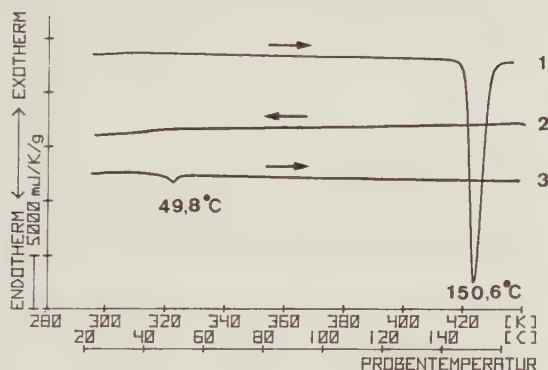


Abb. 9 DTA-Kurven von Ketoconazol
Aufheizen (1), Abkühlen (2) und Wiederaufheizen (3)
Aufheiz- und Abkühlgeschwindigkeit : 5 K / min

Die Substanz schmilzt mit einem scharfen Schmelzpeak bei 423,8 K (150,6 °C), die Schmelzenthalpie beträgt 52,3 KJ/Mol. Weitere Signale treten beim Aufheizen nicht auf - was auch als Hinweis auf die Reinheit des Ausgangsmaterials angesehen werden kann. Die Abkühlkurve zeigt weder endotherme noch exotherme Vorgänge, d.h. eine Rekristallisation, die durch eine exotherme Auslenkung angezeigt würde, ist unter diesen Bedingungen nicht zu erkennen. Beim wiederholten Aufheizen -gleich im Anschluß- ist bei 323,0 K (49,8 °C) eine geringe endotherme Auslenkung von 1,8 KJ/Mol zu erkennen (siehe hierzu Seite 26 ff.). Im Schmelzbereich der ursprünglich kristallinen Aus-

gangssubstanz ist kein erneutes Schmelzen zu beobachten. Auch ist eine Wärmetönung in vorgelagerten Temperaturbereichen, die auf eine Rekristallisation hindeuten würde, nicht feststellbar. Somit liegt schmelzerstarrtes Ketoconazol nicht mehr in der ursprünglich kristallinen Form vor.

2.1.2 Schmelzerstarrtes Ketoconazol

Eine erstarrte Ketoconazol-Schmelze ist glasartig-fest und beginnt, wenn sie erschütterungsfrei gelagert wird, erst nach Monaten - visuell durch Trübung erkennbar - langsam zu rekristallisieren.

Wird die frisch erstarrte Schmelze nur leicht, z.B. durch kurzes Reiben im Porzellanmörser, tribomechanisch beansprucht, so rekristallisiert sie beim Aufheizen fast vollständig, was aus dem DTA-Kuvenverlauf in Abb. 10 hervorgeht.

Der durch eine exotherme Auslenkung bei 378,5 K (105,3 °C) erkennbaren Rekristallisation folgt bei 422,1 K (148,9 °C) der Schmelzvorgang mit einer gegenüber der Ausgangssubstanz (52,3 KJ/Mol) leicht erniedrigten Schmelzenthalpie von 46,8 KJ/Mol.

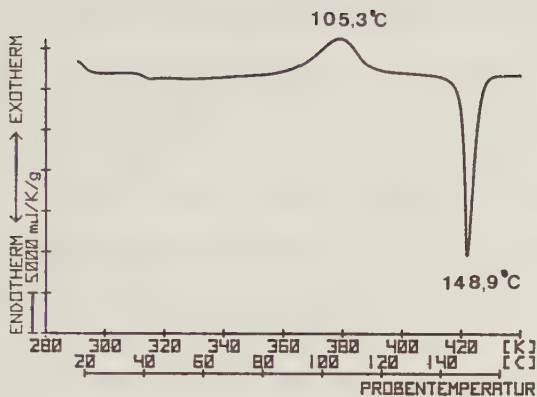


Abb. 10 DTA-Kurve einer tribomechanisch beanspruchten Ketoconazol-Schmelze.
Aufheizgeschwindigkeit : 5 K / min

Durch Röntgendiffraktometrie kann nachgewiesen werden, daß eine abgekühlte Ketoconazol-Schmelze zunächst im amorphen Zustand vorliegt. Abb. 11 läßt keine diskreten Beugungsreflexe erkennen.

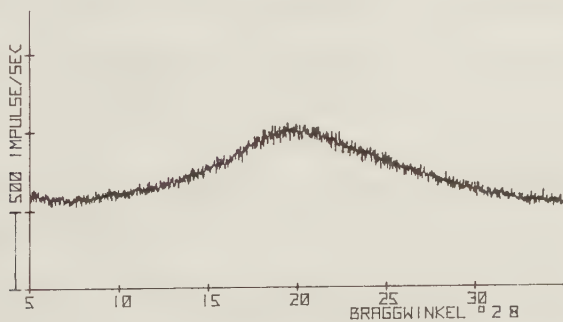


Abb. 11 Röntgendiffraktogramm einer erstarrten Ketoconazol-Schmelze.

Eine rekristallisierte Ketoconazol-Schmelze weist das gleiche Röntgenbeugungsmuster wie die Ausgangssubstanz auf und liegt folglich wieder in der gleichen Modifikation vor.

Die Beobachtung, daß Ketoconazol in Form seiner erstarrten Schmelze im amorphen Zustand existieren kann, lieferte eine günstige Prognose für durch Sprüherstarrung gewinnbare Produkte, von denen vorteilhafte Auflösungseigenschaften erwartet werden konnten. Eine chemische Zersetzung der Substanz durch die thermische Belastung beim Schmelzvorgang trat bei den im DTA-Tiegel hergestellten Schmelzen offensichtlich nicht auf, da diese ein farbloses bis leicht gelbliches Aussehen zeigten. Durch HPLC-Untersuchungen (siehe HPLC-Methode 1 im Anhang) konnte nachgewiesen werden, daß kein Wirkstoffverlust eingetreten war.

Eine charakteristische physikalische Größe für den Glaszustand ist die Erweichungstemperatur. Die Lage dieser Temperatur ist für die Durchführung von Sprühtrocknungs- bzw. Sprüherstarrungsprozessen von ausschlaggebender Bedeutung, da die Produkttemperatur im Zyklon und im Auffanggefäß auf jeden Fall niedriger sein müßte um das Produkt nicht als weiche, klebrige Masse, sondern in Form eines festen Pulvers zu erhalten. Es wurde vermutet, daß es sich bei der in der DTA-Aufheizkurve der erstarrten Ketoconazol-Schmelze (Abb. 9) beobachteten Wärmetönung bei 323,0 K ($49,8^{\circ}\text{C}$) um die Erweichungstemperatur des analysierten Systems handeln könnte. Dies sollte durch eine weitere Untersuchungsmethode abgesichert werden.

2.1.2.1 Bestimmung der Erweichungstemperatur einer erstarrten Ketoconazol-Schmelze.

Die Umwandlungstemperatur von einer festen Schmelze in eine flüssige bzw. erweichte Schmelze wird allgemein als Glas-temperatur T_g bezeichnet. Bei der Glas-temperatur ändern sich physikalische Größen, wie die spezifische Wärme, die Dielektrizitätskonstante, der Ausdehnungskoeffizient und z.B. bei Polymeren der Elastizitätsmodul sprunghaft. Sieht man auch die Härte einer erstarrten Schmelze als physikalische Größe an, so ist der in diesem Zusammenhang ebenfalls gebräuchliche Begriff der Erweichungstemperatur dem der Glas-temperatur ähnlich. Bei der Bestimmung der Erweichungstemperatur muß beachtet werden, daß die unter Einwirkung einer Kraft eintretende Deformation von der Größe der Belastung abhängig ist. Zur mechanischen Messung der Erweichungstemperatur einer erstarrten Ketoconazol-Schmelze wurde eine von M. KEIL (27) entwickelte Meßanordnung zur Bestimmung von Quellkräften in der Weise modifiziert, daß die Kraft, mit welcher ein Dorn die erstarrte Schmelze belastet, in Abhängigkeit von der Temperatur bestimmt werden konnte (Abb. 12) *).

Die Belastung der Probe erfolgt mit einer Kraft von ca. 0,1 N und* wird durch Einspannen des Dorns zwischen eine DMS-bestückte Blattfeder und die Probe erzeugt. Die in einem Aluminium-Block frisch erstarrte Schmelze wird mittels einer Heizplatte bei konstanter Aufheizrate erwärmt und die Abnahme der einwirkenden Kraft in Abhängigkeit von der Temperatur - nach Verstärkung des DMS-Signals - mit einem Zweikanalschreiber registriert.

*) Anstelle des Dornes tritt bei Quellkraftmessungen ein kleiner Plexiglasstempel, welcher auf einem quellfähigen Komprimat steht und bei dessen Quellung Kräfte auf die Blattfeder überträgt.

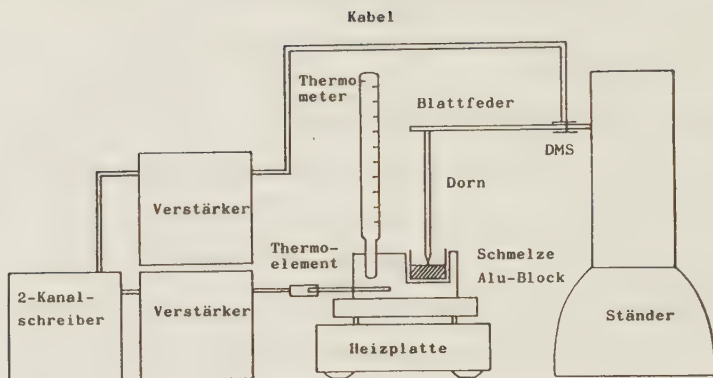


Abb. 12 Messanordnung zur Bestimmung der Erweichungstemperatur einer erstarrten Schmelze

Eine graphische Darstellung der Meßergebnisse bei einer Aufheizrate von 5 K/min und einer anfänglichen Vorspannung der Feder entsprechend 0,104 N ist in Abb. 13 dargestellt.

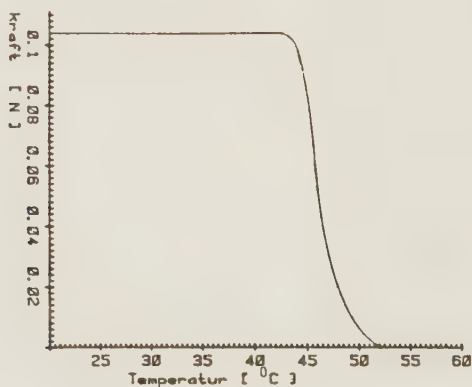


Abb. 13 Kurvenverlauf bei der Bestimmung der Erweichungstemperatur einer erstarrten Ketoconazol-Schmelze. Aufheizrate : 5 K / min

Die bei Raumtemperatur (25°C) auf die erstarrte Schmelze einwirkende Kraft fängt bei 316 K (43°C) an geringer zu werden. Bei 319 K (46°C) ist das Gefälle der abnehmenden Kraft maximal. Bei 325 K (52°C) ist der Dorn in die Schmelze so weit eingedrungen, daß er auf die Blattfeder keine Kraft mehr ausübt. Unter den gegebenen Meßbedingungen läßt sich ein Erweichungsbereich von 316 K bis 325 K (43°C - 52°C) und eine Erweichungstemperatur von 319 K (46°C) angeben. Das differentialthermoanalytisch erfaßte Signal in diesem Temperaturbereich dürfte also das Erweichen der erstarrten Ketoconazol-Schmelze anzeigen.

In diesem Zusammenhang sei angemerkt, daß beim Sprühtrocknungsprozeß in den Zyklonen Temperaturen von $60 - 80^{\circ}\text{C}$ vorherrschen. Für den Fall, daß aus Lösungen versprühtes Ketoconazol ebenfalls wie die Schmelze in der amorphen Form anfallen sollte, war oberhalb 46°C auch für die sprühgetrocknete Substanz mit einer Erweichung zu rechnen. Somit ergab sich keine günstige Prognose für eine Herstellung von pulverförmig-rieselfähigen Ketoconazol-Produkten durch Sprühtrocknung.

Es zeigte sich also, daß erstarrte Ketoconazol-Schmelzen im amorphen Zustand vorliegen. Diese Zustandsform wurde durch Prüfung auf ihr Rekristallisationsverhalten sowie die Bestimmung der Erweichungstemperatur charakterisiert.

Weitere experimentelle Bemühungen sollten die Frage nach der möglichen Existenz anderer, kristalliner Zustandsformen klären.

2.1.3 Ketoconazol nach Auskristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln

Es ist bekannt, daß der Aufbau des Kristallgitters einer Substanz je nachdem, aus welchem Lösungsmittel sie auskristallisiert wurde, unterschiedlich sein kann. Dabei können verschiedene Modifikationen oder pseudopolymorphe Formen wie z.B. Solvate erhalten werden. Daher wurden Kristallisate von Ketoconazol aus verschiedenen Lösungsmitteln durch Verdunstung bei Raumtemperatur hergestellt. Bei der Auswahl der Lösungsmittel wurde darauf geachtet, daß diese bzgl. ihrer Polarität ein weites Spektrum abdeckten. Die erhaltenen Kristallisate wurden differentialthermoanalytisch und durch Röntgendiffraktometrie auf eventuell entstandene polymorphe Modifikationen überprüft. Abb. 14 zeigt den Verlauf der DTA-Kurven von aus verschiedenen Lösungsmitteln auskristallisierten Proben, während die Temperaturen der ermittelten Schmelzpeaks und die Schmelzenthalpien in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt sind.

Lösungsmittel	Schmelzpeak (°C)	Schmelzenthalpie (KJ/Mol)
1. (Ausgangssubstanz) *)	150.2	51.6
2. Aceton	147.3 +)	49.2
3. Isopropanol	147.4	50.1
4. Cyclohexan	148.9	50.4
5. Chloroform	148.3 +)	51.6
6. Ethylacetat	148.6 +)	50.6
7. 1,2-Butandiol-1-methylether	148.4	48.7
8. Dioxan	148.2	50.4
9. Methanol	150.9	49.7
10. Toluol	149.1	51.7
11. Dimethylformamid	150.3	51.7

Tabelle 2 Schmelzpeaks und Schmelzenthalpien von Kristallisaten des Ketoconazols, hergestellt aus verschiedenen Lösungsmitteln

*) Die Ausgangssubstanz ist vom Hersteller aus Isopropanol umkristallisiert.

+) Diese Kristallisate zeigen eine geringfügige, dem Schmelzpeak vorgelagerte endotherme Auslenkung.



Abb. 14 DTA-Kurven von Kristallisaten des Ketoconazols, hergestellt aus verschiedenen Lösungsmitteln. Aufheizgeschwindigkeit : 5 K/min

Die einzelnen Proben zeigen in dem recht engen Bereich von 420,4 K bis 421,1 K (147.2°C - 150.9°C) ihre Schmelzpeaks. Auffällig ist lediglich bei den Etylacetat-, Aceton- und Chloroform-Proben eine mit zunehmender Deutlichkeit vor dem eigentlichen Schmelzpeak auftretende endotherme Auslenkung($\rightarrow$). Durch Wahl einer geringeren Aufheizrate von 2K/min läßt sich veranschaulichen, daß es sich hierbei um ein diskretes DTA-Signal handelt (Abb. 15).

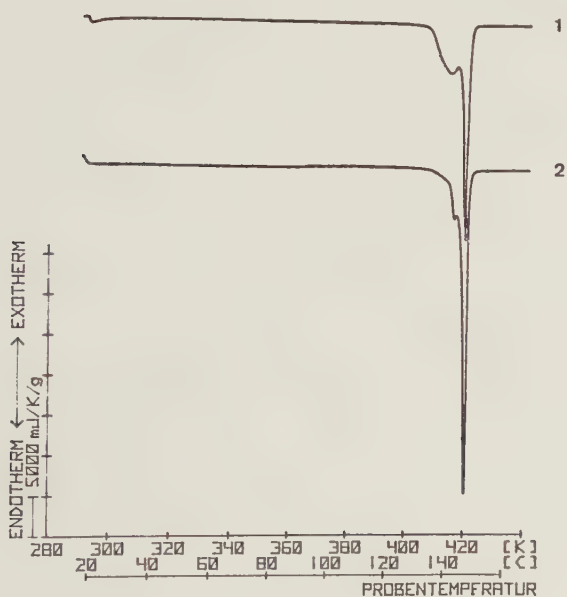


Abb. 15 DTA-Kurven der Ketoconazol-Kristallisate aus Chloroform (1) und Aceton (2), Aufheizrate : 2K/min

Als mögliche Erklärung für das zusätzliche, bei der Ausgangssubstanz nicht vorhandene, jedoch bei Kristallisaten aus einigen Lösungsmitteln beobachtbare DTA-Signal kamen zunächst zwei Hypothesen in Betracht.

1. Es ist eine neue Modifikation entstanden, wobei das beobachtete DTA-Signal entweder den Schmelzvorgang dieser Modifikation oder den Umwandlungsvorgang in die ursprüngliche Modifikation darstellen könnte.
2. Es handelt sich um den Verdampfungsvorgang von Lösungsmittelmolekülen aus dem Kristallgitter von Solvaten.

Es wurde zunächst versucht durch Aufzeichnung der Röntgendiffraktogramme von allen Proben eventuell entstandene neue Kristallformen zu erkennen. Hierbei ergab sich jedoch, daß alle Kristallisate ein - bzgl. der 2θ -Werte - völlig identisches Beugungsmuster zeigten.

Somit konnte angenommen werden, daß die 3 Proben mit der in der DTA beobachteten Vorauslenkung andere Kristalltypen nur in geringen, jedenfalls röntgendiffraktometrisch nicht nachweisbaren Mengen enthalten konnten.

Durch thermogravimetrische Analytik sollten möglicherweise anteilmäßig entstandene Solvate erkennbar sein. Abb. 16 zeigt die entsprechenden thermogravimetrischen Kurvenverläufe des Chloroform- und des Aceton-Kristallisates im Vergleich mit der Ausgangssubstanz.

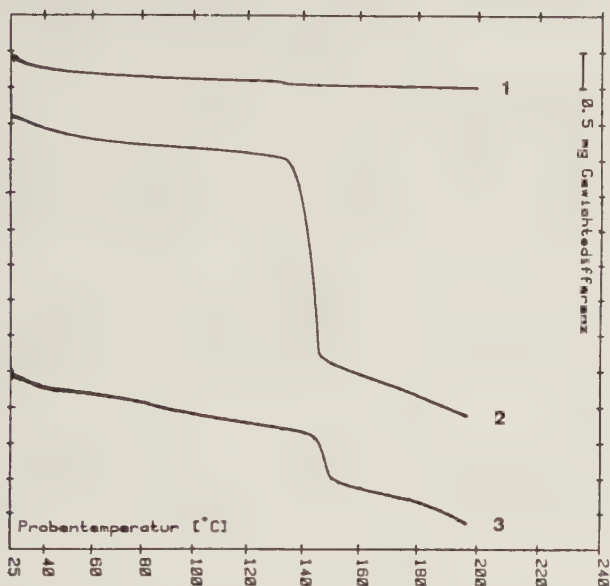


Abb. 16 Thermogravimetrische Kurven von Ketoconazol
Ausgangssubstanz = 1, Chloroformprodukt = 2,
Acetonprodukt = 3.
(Aufheizrate : 5 K/min)

Der im Temperaturbereich von 413-423 K (140-150 °C) bei den aus Aceton und Chloroform gewonnenen Proben erkennbare sprunghafte - bei der Ausgangssubstanz nur sehr schwach angedeutete - Gewichtsverlust kann auf die Anwesenheit entsprechender Solvate zurückgeführt werden.

Die molaren Lösungsmittelanteile in den Proben - sie würden bei einem quantitativ entstandenen Mono-Solvat 50 % betragen - sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

	Einwaage	Verlust = Lösungsmittel- gehalt	Einwaage - Verlust = Ketoconazol- gehalt
Gewicht Chloroform-, Aceton- Produkt	85 mg 103 mg	2,8 mg 0,8 mg	82,2 mg 102,8 mg
Anzahl der Mole Chloroform-, Aceton- Produkt	--- ---	0,0000234 0,0000137	0,000148 0,000193
Molanteil (%) Chloroform-, Aceton- Produkt	--- ---	13,6 % 6,6 %	86,4 % 93,4 %

Tabelle 3

Den thermogravimetrischen Ergebnissen zufolge wurden die entsprechenden DTA-Signale gemäß der 2. Hypothese (Solvate) interpretiert. In den Proben wurden die molaren Anteile an Lösungsmittel zu 13,6 % für das Chloroform-Produkt und zu 6,6 % für das Aceton-Produkt berechnet. Ketoconazol-Solvate entstehen also durch Eindampfen von Lösungen des Ketoconazols in den genannten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur nicht quantitativ, sondern nur teilweise.

2.2 Löslichkeit und pH-Wert

Die Löslichkeit eines Arzneistoffs in wäßrigen Medien ist für den Pharmazeuten eine wesentliche physikalische Größe. Sie bestimmt u.a. häufig das Ausmaß der Resorption einer Substanz im Gastrointestinaltrakt.

2.2.1 Löslichkeit der Base in Wasser und in organischen Lösungsmitteln

Eine Bestimmung der Löslichkeit von Ketoconazol in Wasser sowie in verschiedenen organischen Lösungsmitteln sollte im Vergleich zu einem älteren, schlecht resorbierbaren Imidazol-Antimykotikum, dem Miconazol, durchgeführt werden, um eventuell bereits aus diesen Daten Rückschlüsse bezüglich der unterschiedlichen Resorptionseigenschaften beider Substanzen ziehen zu können.

Zur Ermittlung der Löslichkeitsdaten wurden die Substanzen mit verschiedenen Inkubationsmedien durch Schütteln 24 Stunden bei Raumtemperatur (23 °C) derart ins Gleichgewicht gesetzt, daß ständig ein ungelöster Überschuß vorhanden war. Eine Konzentrationsbestimmung erfolgte anschließend nach Abfiltrieren des Ungelösten UV-spektrophotometrisch. Zur Bestimmung der geringen Wasserlöslichkeit beider Substanzen wurden HPLC-Methoden angewandt (siehe HPLC-Methoden 1 und 3 im Anhang).

Die erhaltenen Löslichkeitswerte sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Hierbei fällt auf, daß Miconazol in allen organischen Lösungsmitteln eine höhere Löslichkeit als Ketoconazol besitzt und deshalb als die lipophilere Verbindung angesehen werden muß. Damit in Einklang steht die um den Faktor 0,13

niedrigere Wasserlöslichkeit des Miconazols und der Verteilungskoeffizient im System n-Octanol/Wasser. Dieser liegt beim Miconazol ($pL=5.22$) im Vergleich zu Ketoconazol ($pL=3.73$) deutlich höher (37,104).

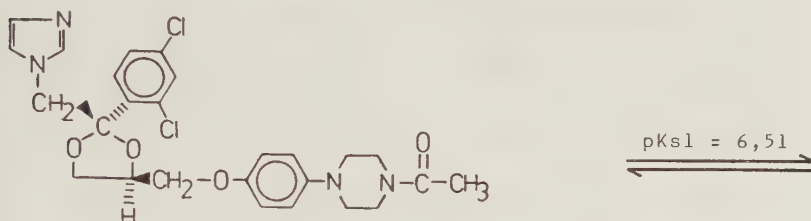
<u>Ketoconazol</u>	<u>Miconazol</u>	<u>Lösungsmittel</u>
(g / 100 ml)	(g / 100 ml)	
0.00031	0.00004	Wasser (pH 7,5)
11.4	18.5	Methanol
2.1	10.3	Ethanol
1.1	26.1	Isopropanol
0.72	10.4	1,2-Propandiol
1.3	28.9	Aceton
0.019	6.5	Diethylether
0.013	0.21	n-Hexan
0.81	34.5	Toluol
47.9	76.2	Chloroform
8.6	49.9	Dimethylformamid

Tabelle 4 : Löslichkeit von Ketoconazol und Miconazol in verschiedenen Lösungsmitteln

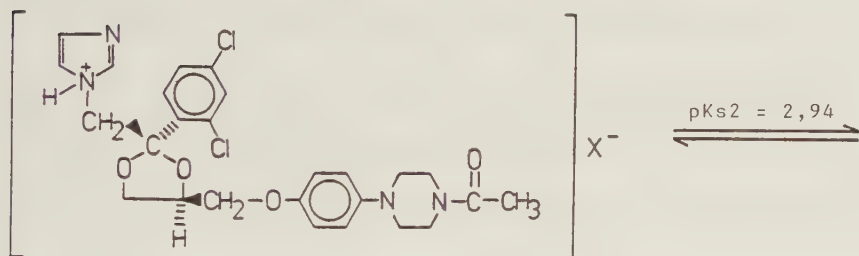
Die Unterschiede der Löslichkeitsdaten lassen den Schluß zu, daß für die Resorptionsfähigkeit von Imidazol-Derivaten weniger eine höhere Lipophilie als eine erhöhte Wasserlöslichkeit von Bedeutung sein könnte. Da es sich bei diesen Verbindungen um Basen handelt, sind weiterhin die Lage der Dissoziationskonstanten sowie die pH-abhängigen Löslichkeiten der dissoziierten Formen zu berücksichtigen. Bei der Passage im Gastrointestinaltrakt bestimmt nämlich zunächst das saure Milieu des Magensaftes durch Protonierung der basischen Funktionen die Löslichkeit der Substanzen.

2.2.2 Ketoconazol in der dissoziierten Form

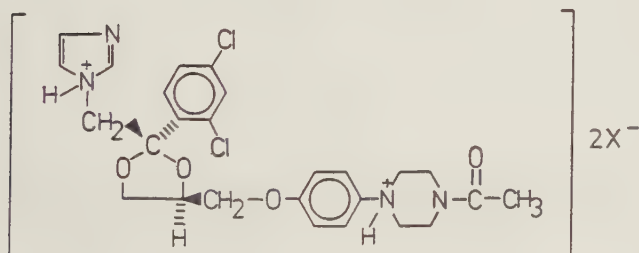
Ketoconazol kann in Abhängigkeit vom pH-Wert in drei verschiedenen Formen vorliegen, nämlich als nichtdissoziierte freie Base (I), als einfach dissoziierte Form (II) und als zweifach dissoziierte Form (III) (Abb. 16) :



Nichtdissoziierte Form, freie Base (I)



Einfach dissoziierte Form (II)



Zweifach dissoziierte Form (III)

Abb. 16

Der pKs-Wert für die erste Dissoziationsstufe war nach einer potentiometrischen Methode, der für die zweite Dissoziationsstufe UV-spektrometrisch bestimmt worden (104). Da der Übergang zur zweifach dissoziierten Form mit einer Veränderung des UV-Spektrums einhergeht, war es für spätere pH-abhängige UV-spektrometrische Konzentrationsbestimmungen notwendig, die Lage des isosbestischen Punktes *) festzustellen. Dazu wurden UV-Spektren von Lösungen der gleichen Konzentration (5 mg/ 100 ml), deren pH-Wert auf 2,15, 3,05 und 5,15 eingestellt wurde, vermessen. Aus Abb. 17 ist ersichtlich, daß der isosbestische Punkt beim Übergang von der einfach- zur zweifach dissoziierten Form bei dem Maximum der zweifach dissoziierten Form bei 269 nm liegt. Die spezifische Extinktion bei dieser Wellenlänge wurde mit $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 25.8$ berechnet. An dieser Stelle sei erwähnt, daß die Protonierung des Imidazol-Ringes mit keiner Änderung des UV-Spektrums einhergeht und daher der erste Dissoziationsschritt beim Ketoconazol spektrophotometrisch nicht nachweisbar ist.

*) Unter dem isosbestischen Punkt versteht man in der UV-Spektrometrie diejenige Wellenlänge, bei der die Absorption unabhängig vom Ionisationszustand des Chromophors ist.

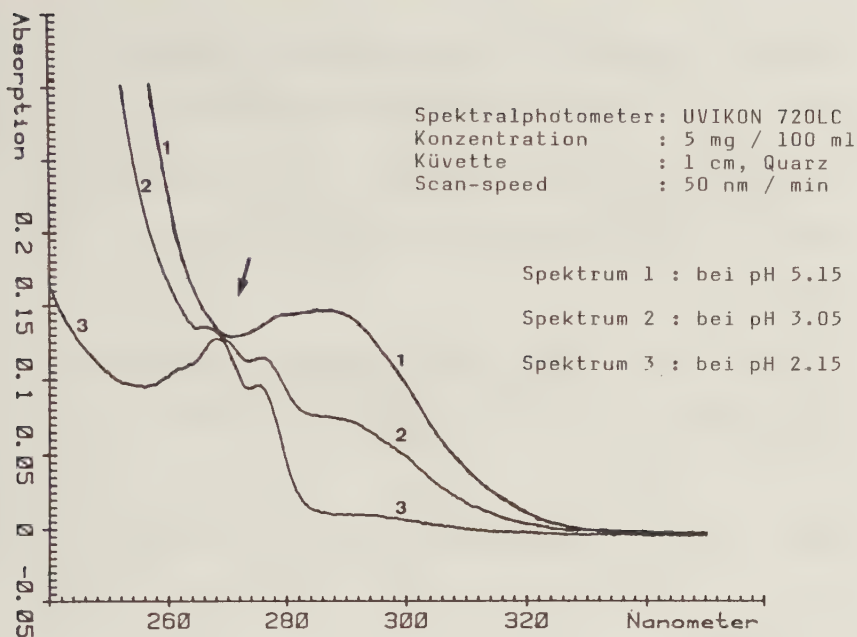


Abb. 17 UV-Spektren des Ketoconazols bei drei verschiedenen pH-Werten, zur Charakterisierung der zweiten Dissoziationsstufe

2.2.3 Erstellung eines pH-Löslichkeitsprofils

Ein genaues Bild über die Löslichkeit des Ketoconazols in wäßrigem Milieu sollten exakte Bestimmungen der Sättigungskonzentrationen bei definierten pH-Werten liefern. Es wurde bei Raumtemperatur ($23^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) gearbeitet.

Die Einstellung verschiedener pH-Werte erfolgte mit 0,1-N HCl bzw. 0,1-N NaOH. Die Proben wurden in verschlossenen Schraub-

gläsern 24 Stunden in einem Horizontalschüttler bis zum Erreichen der Sättigungskonzentration geschüttelt und anschließend der pH-Wert mit einer Glaselektrode gemessen. Zur Konzentrationsbestimmung nach Abfiltration ungelöster Substanz kamen je nach pH-Wert drei verschiedene Methoden zur Anwendung:

1. pH 6 - 10 : HPLC (siehe HPLC-Methode 1 im Anhang)
2. pH 4 - 6 : Direkte Bestimmung durch UV-Absorptionsmessung bei 269 nm
3. pH 2,8 - 4 : UV-Absorptionsmessung bei 269 nm nach Verdünnen mit Wasser

Mit den so erhaltenen Meßwerten wurde das pH-Löslichkeitsprofil - in semilogarithmischer Darstellung (Abb. 18) - erhalten.

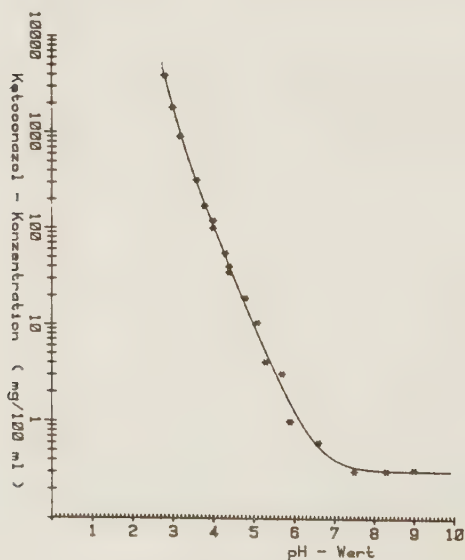


Abb. 18 pH-Löslichkeitsprofil von Ketoconazol

Die pH-abhängige Löslichkeit des Ketoconazols in wäßrigen Lösungen kann folgendermaßen beschrieben werden:

1. Bei pH-Werten über 7 ist die Substanz als freie Base mit 0,3 mg / 100 ml sehr schwer löslich, im sauren pH-Bereich mit fallenden pH-Werten gut bis sehr gut (siehe 3.) löslich.
2. Zwischen den pH-Werten 6 und 3 unterscheidet sich die Löslichkeit mit jeder pH-Einheit um ca. eine Zehnerpotenz und beträgt bei pH 6 , 5 , 4 und 3 ca. 1 , 10 , 100 und > 1000 mg / 100 ml.
3. Ketoconazol besitzt in der dissoziierten Form - im Falle Hydrochloride - keine Sättigungslöslichkeit.

Der mit abnehmenden pH-Werten ansteigende Verlauf des pH-Löslichkeitsprofils geht gegen Unendlich (in Abb. 18 nicht eingezeichnet). Dies ergibt sich aus folgendem Versuch :

Es lösen sich 5,3 g Ketoconazol in 10 ml 2-N HCl. Dabei stellt sich ein pH-Wert von 2,9 ein. Dampft man diese Lösung zur Trockene ein, so ist bei Zugabe einiger Tropfen Wasser festzustellen, daß der - glasartige - Rückstand mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar ist.

Zusätzlich sei angemerkt, daß sich Ketoconazol beim Kontakt mit Säuren und Luftsauerstoff intensiv rot verfärbt (siehe dazu Kapitel 7.3.1, Seite 174). Die chemische Instabilität, der saure Charakter und die Hygroskopizität machen Ketoconazol-Dichlorid für Tabletierzwecke wenig geeignet.

Aus dem Verlauf der für Ketoconazol ermittelten pH-Löslichkeitskurve ergab sich die Annahme, daß es sich hierbei um eine, unter Einbeziehung der Dissoziationskonstanten und der je-

weiligen pH-Werte mathematisch berechenbare Funktion handeln könnte. Es erschien daher sinnvoll, eine geeignete Funktion zu finden und deren Funktionsparameter zu bestimmen, um dadurch die beabsichtigte Einflußnahme auf die pH-abhängige Löslichkeit des Ketoconazols quantifizieren und physikalisch-chemisch besser interpretieren zu können.

2.2.4. Berechnung von pH-Löslichkeitsprofilen über pH-Löslichkeitsgleichungen.

Die pH-abhängige Löslichkeit von schwerlöslichen schwachen Säuren und Basen kann unter Einbeziehung des pKs-Wertes und den maximalen Löslichkeiten sowohl der nichtdissoziierten Form als auch der dissoziierten Form mathematisch beschrieben werden. Von KREBS und SPEAKMAN (28) wurde bereits 1945 ein Gleichungssystem beschrieben, mit dem die Löslichkeitsverhältnisse von Sulfonamiden sowohl bei basischer als auch bei saurer Ionisation berechnet werden können. Die Gültigkeit der Gleichungen wurde später von anderen Autoren bestätigt (29,30,31,32,33).

Für die pH-abhängige Löslichkeit einer einwertigen Säure gilt :

$$S = S_0 \cdot (1 + 10^{pH - pK_s}) \quad \text{Gl. 1}$$

S = pH-abhängige Löslichkeit

S_0 = Löslichkeit der nichtdissoziierten Form ,
(Basallöslichkeit bzw. "intrinsic solubility").

Die entsprechende Gleichung für eine einwertige Base lautet :

$$S = S_0 \cdot (1 + 10^{pK_s - pH}) \quad \text{Gl. 2}$$

Für eine vollständige mathematische Formulierung der pH-abhängigen Löslichkeit des Ketoconazols konnte Gl. 2 nicht angewendet werden, da diese die zweite Dissoziationsstufe nicht berücksichtigt. Daher wurde mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes eine geeignete Gleichung zur Berechnung der pH-abhängigen Löslichkeit für zweiwertige Basen hergeleitet *). Eine analoge Ableitung findet sich bei B. LIPPOLD (34).

*) Vereinfachend wurde statt mit Aktivitäten mit molaren Konzentrationen gerechnet und die Eigendissoziation des Wassers nicht berücksichtigt. Bezüglich der sich daraus grundsätzlich ergebenden Einschränkungen für den Gültigkeitsbereich von pH-Gleichungen siehe C. BLIEFERT "pH-Wert-Berechnungen" (35).

Aus den beiden Basekonstanten

$$K_{b1} = \frac{OH^- \cdot BH^+}{B} \quad \text{Gl. 3}$$

$$K_{b2} = \frac{OH^- \cdot BH^{2+}}{BH^+} \quad \text{Gl. 4}$$

B = molare Konzentration der nichtdissoziierten Base
(= molare Basallöslichkeit)

läßt sich die pH-abhängige Konzentration der beiden protonierten Formen berechnen :

$$\begin{aligned} BH^+ &= \frac{B \cdot K_{b1}}{OH^-} \\ &= B \cdot 10^{pOH - pKb1} \\ &= B \cdot 10^{pKw - pH - (pKw - pKs1)} \\ &= B \cdot 10^{pKs1 - pH} \end{aligned} \quad \text{Gl. 5}$$

$$\begin{aligned} BH^{2+} &= \frac{K_{b1} \cdot K_{b2} \cdot B}{(OH^-)^2} \\ &= B \cdot 10^{2 pOH - pKb1 - pKb2} \\ &= B \cdot 10^{(2 pKw - 2 pH) - (pKw - pKs1) - (pKw - pKs2)} \\ &= B \cdot 10^{pKs1 + pKs2 - 2 pH} \end{aligned} \quad \text{Gl. 6}$$

Unter Berücksichtigung der Massenbeziehung

$$C = B + BH^+ + BH^{2+} \quad \text{Gl. 7}$$

(C = molare Gesamtkonzentration)

wird weiterhin die Annahme getroffen, daß die Löslichkeit der nichtdissoziierten Form B limitiert, dagegen die Löslichkeit der dissoziierten Formen BH^+ und BH^{2+} nicht limitiert ist.

Dann erhält man durch Einsetzen von Gl. 5 und Gl. 6 in Gl. 7 :

$$C = B \cdot (1 + 10^{pKs1 - pH} + 10^{pKs1 + pKs2 - 2 pH}) \quad \text{Gl. 8}$$

Nach Division beider Seiten durch die relative Molmasse kann Gl. 8 auch als entsprechende Beziehung für Massenkonzentrationsangaben geschrieben werden :

$$S = S_0 \cdot (1 + 10^{pKs1 - pH} + 10^{pKs1 + pKs2 - 2 pH}) \quad \text{Gl. 9}$$

Gl. 9 stellt somit eine für zweiwertige Basen erweiterte Form von Gl. 2 dar.

Abb. 19 veranschaulicht die Konstruktion des pH-Löslichkeitsprofils von Ketoconazol durch Addition der molaren Konzentrationen der Einzelspezies über den pH-Bereich von 2,8 - 10. Hierbei erfolgt die Berechnung der BH^+ , der BH^{2+} und der $B + BH^+ + BH^{2+}$ - Konzentrationen nach den Gleichungen 5, 6 und 8, während die B - Konzentration (molare Basallöslichkeit) über den betrachteten pH-Bereich als konstant angesehen wird.

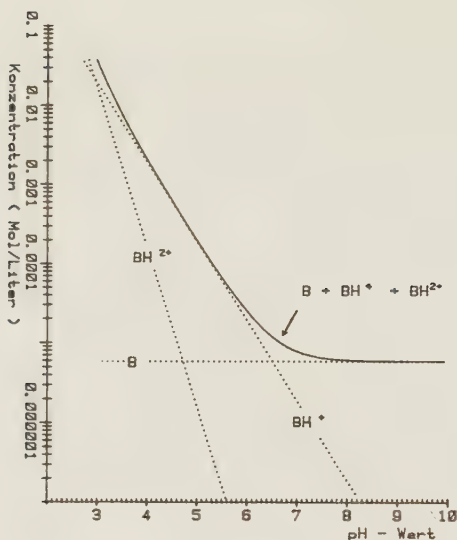


Abb. 19 Konstruktion des pH-Löslichkeitsprofils der Ketoconazol-Ausgangssubstanz unter Verwendung molarer Konzentrationen (Erklärung siehe Text)

Als Funktionsparameter wurden für die pKs-Werte die Literaturdaten ($pK_{s1} = 6,51$, $pK_{s2} = 2,94$) übernommen und für die Basallöslichkeit eigene, durch HPLC bestimmte Löslichkeitswerte (Mittelwert : $0.31 \text{ mg} / 100 \text{ ml} = 5,83 \cdot 10^{-6} \text{ Mol} / \text{l}$) herangezogen.

Unter Zugrundelegung dieser Parameter konnte durch nicht-lineare Regression nach dem Mehrdimensionalen Newton-Verfahren (36) nachgewiesen werden, daß die für Ketoconazol ermittelten pH-abhängigen Löslichkeitsdaten durch Gleichung 9 zu berechnen sind.

Somit lautet die pH-Löslichkeitsgleichung für die Ketoconazol-Ausgangssubstanz in wäßrigen Systemen bei einer Temperatur von 296 K (23°C) :

$$S = 0,31 \cdot (1 + 10^{6,51 - \text{pH}} + 10^{9,45 - 2 \text{ pH}}) \text{ mg}/100 \text{ ml}$$

Durch diese Gleichung stand ein Bezugssystem für die Auswertung der Löslichkeitsdaten von galenischen Zubereitungen mit veränderten Löslichkeitseigenschaften zur Verfügung.

Aufgrund der Annahme, daß die dissoziierten Formen des Ketoconazols in ihrer Löslichkeit nicht limitiert sind *), ist zu folgern, daß erhöhte Löslichkeitswerte unabhängig davon, bei welchem pH-Wert diese ermittelt werden, ihre Ursache nur in einer Erhöhung der Löslichkeit der nichtdissoziierten Form haben können. Bekanntlich ist die Löslichkeit eines Arzneistoffs - und bei dissoziierbaren Verbindungen speziell die Löslichkeit der nichtdissoziierten Form - ein resorptionsbegrenzender Faktor.

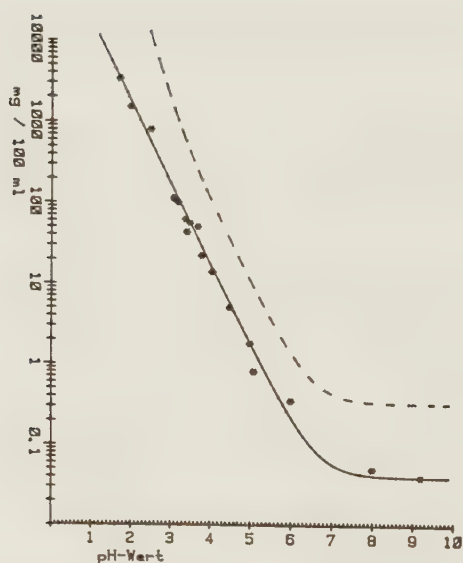
In diesem Zusammenhang schien es interessant, die pH-abhängigen Löslichkeiten von Ketoconazol und Miconazol miteinander zu vergleichen, um unter Berücksichtigung der vorher ermittelten Hydrophilie-Lipophilie-Daten Interpretationsmöglichkeiten für das unterschiedliche Resorptionsverhalten der beiden Substanzen zu gewinnen.

2.2.5 Vergleich der pH-abhängigen Löslichkeiten von Ketoconazol und Miconazol

Das pH-Löslichkeitsprofil von Miconazol wurde wie beim Ketoconazol durch Messung der bei verschiedenen pH-Werten nach 24 - stündiger Äquilibrierung resultierenden Sättigungskonzentration UV-spektrophotometrisch bestimmt.

*) Diese Annahme wird durch die auf Seite 43 (Punkt 3.) beschriebenen bei den Hydrochloriden festgestellten Befunde erhärtet.

Für die Messung der geringen Basallöslichkeit wurde eine geeignete HPLC-Methode entwickelt (siehe HPLC-Methode 3 im Anhang). In der Literatur war für Miconazol der pks-Wert von 6,65 zu finden (37). Unter Einbeziehung dieses Wertes und einer ermittelten Basallöslichkeit von 0,04 mg / 100 ml gehorcht die pH-abhängige Löslichkeit von Miconazol Gleichung 2, wie durch nichtlineare Regression nachweisbar war. In Abb. 20 sind die pH-Löslichkeitsprofile von Ketoconazol und Miconazol dargestellt.



Ketoconazol :

pKs1 = 6,51

pKs2 = 2,94

So = 0,31 mg / 100 ml

Miconazol :

pKs = 6,65

So = 0,04 mg / 100 ml

(Meßwerte miteingezeichnet)

Ketoconazol

Miconazol

Abb. 20 pH-Löslichkeitsprofile von Ketoconazol und Miconazol im Vergleich.

Es zeigte sich, daß Ketoconazol bei jedem pH-Wert die höhere Wasserlöslichkeit besitzt als Miconazol. Somit könnte die überlegene Resorptionsfähigkeit des Ketoconazols auf die bessere Löslichkeit im sauren Magen-Milieu und die höheren Anteile an nichtdissoziierter Form zurückgeführt werden.

Weiterhin kann diskutiert werden, ob die sowohl bei Ketoconazol (siehe Literatur in Kapitel 5.1) als auch bei Miconazol (38) nachgewiesene hohe Schwankungsbreite der Resorption mit der ebenfalls variierenden Acidität des Magens u.U. in einem kausalem Zusammenhang zu sehen ist.

2.2.6 Magensaftsekretion und Magen-pH-Wert im Hinblick auf die Ketoconazol-Resorption.

Nachdem in den vorangegangenen Untersuchungen die Löslichkeit des Ketoconazols in Abhängigkeit vom pH-Wert quantitativ erfaßt worden war, mußten genauere Betrachtungen über die Acidität des Magens als physiologische, die Auflösung des Ketoconazols nach peroraler Einnahme beeinflussende Größe folgen.

Der Magensaft ist eine Mischung verschiedener Zellsekrete der Magenmukosa. Formal lassen sich zwei Komponenten unterscheiden. Das saure Belegzellensekret (Parietal-Sekret) und das neutrale bis schwach basische Sekret der anderen Zellen (Nicht-Parietal-Sekret). Das prozentuale Verhältnis beider Sekrete bestimmt die Gesamtacidität des Magensaftes.

Die physiologischen Parameter des Magensaftes sind in Tab. 5 zusammengestellt.

<u>Der Magensaft :</u>	(nach 39,40,41)	
Nüchterninhalt	24 $\pm$ 5 ml 95 $\pm$ 16 ml	unstimuliert stimuliert mit Pentagastrin
Sekretionsrate	2 - 3 l / Tag 54 $\pm$ 12 ml / Std. 194 $\pm$ 52 ml / Std. 2,4 $\pm$ 2,8 mVal H ⁺ / Std. 1,3 $\pm$ 2,0 mVal H ⁺ / Std.	unstimuliert stimuliert durch Histamin Männer Frauen
Acidität :		
Parietalsekret	ca. pH 0,9	$\approx$ 140 - 170 mVal H ⁺ / l
Nicht-Parietal- sekret	ca. pH 7,7	$\approx$ ca. 20 mMol HCO ₃ ⁻ / l
Magensaft, Männer	pH 1,9 $\pm$ 1,3	$\approx$ ca. 16 mVal H ⁺ / l
Frauen	pH 2,6 $\pm$ 2,1	$\approx$ ca. 3,1 mVal H ⁺ / l
Osmolalität	170 - 270 mOsmol / kg 260 - 300 mOsmol / kg	unstimuliert stimuliert

Tabelle 5

Bereits die unstimulierte Basalsekretionsrate und der pH-Wert des Basalsekrets schwanken intraindividuell beträchtlich zwischen 0 - 17 mVal H^+ / Std., bzw. pH 0,9 - 7,7, wobei Männer durchschnittlich mehr und stärker sauren Magensaft produzieren als Frauen. Dabei unterliegen die Schwankungen des Magen-pH keiner Normalverteilung. Ein Kollektiv von gesunden Probanden setzt sich aus "Normaciden" und "Anaciden" zusammen, wie Abb. 21 demonstriert.

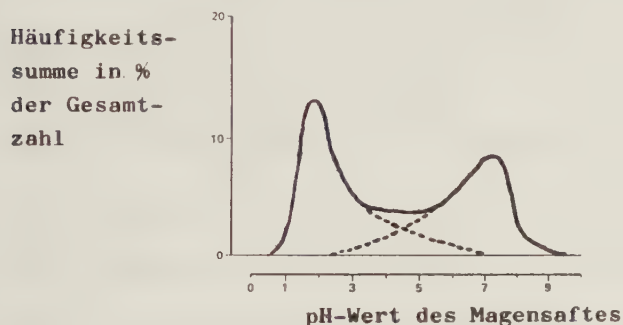


Abb. 21 Verteilung des Magen-pH-Werts bei Gesunden (42).

Die Säuresekretion wird tagsüber durch mechanische, psychische und chemische Reize stimuliert, wobei das Ausmaß der Reaktion individuell unterschiedlich ist. Nachts nimmt die Säuresekretion ab, wobei dann die pH-Werte zwischen 1 und 7 schwanken können (40).

Der pH-Wert des Magens steigt nach Einnahme von Mahlzeiten wegen des Neutralisations- und Verdünnungseffektes an, obwohl gleichzeitig die Menge an titrierbarer Säure - diese wird durch Titration bis pH 8,3 bestimmt - zunimmt (Abb. 22 und 23).

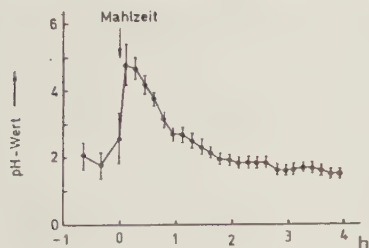


Abb. 22 pH-Wert

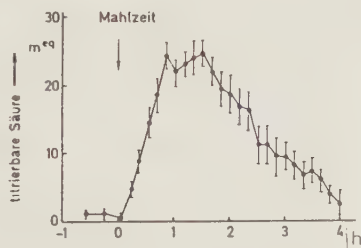


Abb. 23 Menge an titrierbarer
Säure

im Magen nach Einnahme einer Mahlzeit (6 Probanden) (43).

Im Falle der gleichzeitigen Einnahme eines basischen Arzneistoffs mit einer Mahlzeit steht die Auflösung in Konkurrenz mit der Neutralisation der Mahlzeit und wird durch den ansteigenden pH-Wert ungünstig, jedoch durch die erhöhte Säuresekretionsrate günstig beeinflusst.

Da das gesamte Geschehen nur sehr schwer abzuschätzen ist, wird die Frage, ob Ketoconazol am günstigsten vor oder während der Mahlzeit eingenommen werden sollte, unterschiedlich diskutiert (3,44,45).

Alters- oder krankheitsbedingt kann die Magensaftsekretion allgemein vermindert und der Magen-pH-Wert erhöht sein.

Anacidität liegt definitionsgemäß dann vor, wenn der pH-Wert nach Stimulation mit Histamin um weniger als eine Einheit fällt oder generell über 6 liegt. Das gehäufte Auftreten der Anacidität bei älteren Personen ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden (46,47,48,49).

Um die Einzeldosis von 200 mg Ketoconazol in die gut lösliche Form des Dichlorids zu überführen, sind rein stöchiometrisch 0,75 mVal HCl nötig. Vor allem unter der Prämisse, daß wohl nicht die gesamte Menge an produzierter Magensäure ausschließlich der Ionisation des basischen Arzneistoffs zur Verfügung stehen kann, ist bei Magengesunden in gewissen Fällen und bei alters- oder krankheitsbedingt Anaciden grundsätzlich mit einer ungenügenden Auflösung zu rechnen.

Mißerfolge bei einer Therapie mit Ketoconazol infolge verminderter Magensäureproduktion sind in der Literatur erwähnt worden (7,50,51,9,52,53).

Eine wesentliche Zielsetzung dieser Arbeit war es, durch Einsatz einer durch verbessertes Auflösungsverhalten gekennzeichneten Wirkstoffpräparation in einer galenisch optimierten Arzneiform, die Resorption der Substanz bei ungünstigen Magen-pH-Werten (> 4) günstig zu beeinflussen.

2.3 Zusammenfassung

Ketoconazol weist in der vom Hersteller bezogenen Form kristallinen Charakter auf. Dies konnte durch Anwendung verschiedener physikalischer Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden.

Durch Abkühlen von Schmelzen wurde Ketoconazol im amorphen Zustand erhalten. Diese Produkte sind durch tribomechanische Beanspruchung zur Rekristallisation zu bringen, wobei dann wieder die Modifikation der Ausgangssubstanz entsteht. Weiterhin wurde der Nachweis erbracht, daß amorphe Ketoconazol-Schmelzen eine Erweichungstemperatur von 46°C besitzen.

Von Ketoconazol ist die Existenz unterschiedlicher Modifikationen bisher nicht bekannt. Durch eigene Bemühungen konnte nachgewiesen werden, daß andere Modifikationen durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht darstellbar sind. Dagegen wurde gefunden, daß aus bestimmten Lösungsmitteln, wie Chloroform und Aceton, Solvate entstehen können.

Gegenstand weiterer Untersuchungen war die Löslichkeit des Ketoconazols, wobei stets vergleichende Betrachtungen zu Miconazol, einem schlecht resorbierbaren Imidazolantimykotikum, angestellt wurden.

Ketoconazol ist in organischen Lösungsmitteln unterschiedlich gut, jedoch stets weniger als Miconazol löslich.

Die nichtdissoziierte, basische Form des Ketoconazols ist in Wasser äußerst schwerlöslich (<1 mg/100ml), dabei aber doch besser löslich als die des Miconazols ($<0,1$ mg/100ml).

Zur Beschreibung der pH-abhängigen Wasserlöslichkeit wurde ein pH-Löslichkeitsprofil erstellt, welches durch Einsetzen der pKs-Werte und der Basallöslichkeit des Ketoconazols in eine in dieser Arbeit hergeleitete, allgemeine pH-Löslichkeitsgleichung für zweiwertige Basen einer mathematischen Berechnung zugänglich ist.

Ein Vergleich der Löslichkeitsdaten in Wasser und organischen Lösungsmitteln sowie der pH-Löslichkeitsprofile von Ketoconazol und Miconazol erlaubt Rückschlüsse auf die unterschiedlichen Resorptionsquoten beider Substanzen.

Darüberhinaus wurde als wichtige Ursache für Therapieversagen nach peroraler Ketoconazolgabe das Vorliegen erhöhter Magen-pH-Werte postuliert.

3. Technologische Maßnahmen zur Erhöhung der Sättigungs- löslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit

Die Sättigungslöslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit beeinflussen neben anderen Parametern das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption eines Arzneistoffs im Gastrointestinaltrakt.

So ist der Stofftransport durch lipophile Membranen neben der Löslichkeit im Membranmedium auch von der Konzentration des zu transportierenden Stoffes in dem angrenzenden wäßigen Milieu abhängig. Eine von NOYES und WHITNEY vorgeschlagene Gleichung (54) beschreibt den Zusammenhang zwischen Sättigungslöslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit :

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot O (c_s - c)$$

Gl. 11

$\frac{dc}{dt}$	=	Auflösungsgeschwindigkeit
k	=	Lösungsgeschwindigkeitskonstante
O	=	Oberfläche
c_s	=	Konzentration der gesättigten Arzneistofflösung
c	=	Konzentration der Arzneistofflösung zur Zeit t

Geringe Löslichkeit kann mit einer geringen Lösungsgeschwindigkeit einhergehen. Bei sehr schwerlöslichen Arzneistoffen können somit die Auflösungsseigenschaften der Substanz bei gegebener hoher Resorptionsgeschwindigkeit zum geschwindig-

keitsbestimmenden Schritt werden.

Auch durch die Passagegeschwindigkeit des Magen und Darminhalts kann eine Beeinflussung der Resorption stattfinden.

Die Entwicklung peroraler Darreichungsformen mit optimalen Resorptionseigenschaften ist für den Galeniker vor allem aus Gründen der Therapiesicherheit ein vordringliches Ziel.

Bei stark unterschiedlichen Resorptionsquoten entstehen Probleme in zweierlei Hinsicht. So kann einerseits bei zu geringer Resorption der therapeutische Effekt ausbleiben, andererseits können bei der Resorption zu großer Arzneistoffmengen Nebenwirkungen drastisch in den Vordergrund treten. Es ist daher sinnvoll, Präparate zu entwickeln, welche bei möglichst niedriger Dosierung praktisch vollständige Resorption des Arzneistoffs bewirken. Solche Präparate können unter Ausschluß der Möglichkeit, daß vom Körper zuviel an Wirksubstanz aufgenommen wird, therapeutisch ausreichende Konzentrationen am Wirkort gewährleisten.

Zur Verbesserung der Löslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Arzneistoffe stehen mehrere technologische Verfahrensweisen zur Auswahl :

1. Durch Verkleinerung der Partikelgröße wird infolge Vergrößerung der dargebotenen Oberfläche die Lösungsgeschwindigkeit erhöht. Durch Mikronisierung, d.h. durch Zerkleinerung auf Teilchengrößen von maximal 20 μm , sind mehrere Arzneistoffe wie z.B. Griseofulvin, Spironolacton und Cyproteronacetat in ihrer Resorptionsfähigkeit günstig beeinflusst wor-

den. Bei Imidazol-Antimykotika ist die Verwendung mikronisierter Wirkstoffe in topischen Zubereitungen Gegenstand einiger Patente (55,56).

2. Tritt eine Substanz in mehreren Modifikationen auf, so muß geprüft werden - soweit Gründe der Stabilität nicht dagegen sprechen -, ob diejenige Form mit der besten Löslichkeit eingesetzt werden kann. Da bei Ketoconazol keine weiteren Modifikationen - sondern nur partiell entstandene pseudopolymorphe Formen - gefunden wurden, erübrigten sich Überlegungen in dieser Richtung.

3. Zu vorteilhaften Ergebnissen gelangt man durch Einsatz amorpher oder teilamorpher Wirkstoffpräparationen. Durch den Wegfall der beim Lösungsvorgang kristalliner Substanzen zu überwindenden Kristallgitterenergie sind amorphe Produkte durch erhöhte Sättigungslöslichkeit und eine Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit gekennzeichnet.

Eine

- Stabilisierung des amorphen Zustandes
- Stabilisierung übersättigter Lösungen
- günstige Beeinflussung des Lösungsvorganges

ist durch den gleichzeitigen Einsatz hydrophiler Polymersubstanzen möglich.

Die Überführung in den amorphen Zustand - unter Mitverarbeitung von Hilfsstoffen - kann durch verschiedene technische Verfahren geschehen :

- Sprühtrocknung
- Sprüherstarrung
- Kopräzipitation
- Lyophilisation

Für die Entwicklung peroraler Arzneiformen sind besonders die beiden Sprühtechniken interessant, da hiermit prinzipiell tablettierbare Produkte darstellbar sind. Der Nachweis, daß durch gezielten Einsatz von Sprühprodukten Verbesserungen der Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Wirkstoffen möglich sind, war in unserem Arbeitskreis bereits am Beispiel des Griseofulvins (19) und des Digoxins (21) erbracht worden. Darüberhinaus muß als weitere Methode, zumindest teilmorphe Produkte zu gewinnen, die Mahlung z.B. in der Kugelmühle genannt werden.

4. Bei Substanzen, welche auf Grund ihres sauren oder basischen Charakters zur Salzbildung befähigt sind, bietet sich der Einsatz entsprechender Salze an. Hierbei muß jedoch beachtet werden, daß die überlegene Löslichkeit der Salze lediglich durch einen höheren, nicht zur Resorption befähigten Anteil der dissoziierten Form zustande kommt, während der Anteil an resorbierbarer nichtdissoziierter Form - wie in Kapitel 2.2.4 dargelegt - nicht erhöht wird. Insofern muß eine Steigerung der Bioverfügbarkeit durch Einsatz löslicher Salze, wie z.B. bei Novobicin oder Tolbutamid (57) nachgewiesen wurde, auf sekundären Effekten beruhen. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, daß es bei schwerlöslichen Säuren, werden sie in der Salzform appliziert, im Magen zu Ausfällungen kommt,

während der analoge Vorgang bei schwerlöslichen Basen in proximalen Darmabschnitten zum Tragen kommen kann. Auf diese Aspekte wird in Kapitel 3.4 (Seite 97 ff.) dieser Arbeit eingegangen.

Beim Ketoconazol ist der Einsatz von Salzen aus Gründen der chemischen Stabilität und technologischen Schwierigkeiten bei der Verarbeitung nicht empfehlenswert (siehe dazu Seite 43 und 174 ff.)

Es sollte im Weiteren untersucht werden, ob Ketoconazol durch Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder auch nur durch Mahlung in Zubereitungen mit verbesserter Lösungscharakteristik überführbar ist.

3.1. Sprühtrocknung

Die Sprühtrocknung ist ein Trocknungsverfahren, mit dem es gelingt, in einem einzigen Arbeitsgang einen gelösten oder suspendierten Feststoff schonend in ein trockenes Pulver umzuwandeln. Dies geschieht durch die Zerstäubung von Lösungen oder Suspensionen mittels Düsen oder Zerstäubern in einem entsprechend der benötigten Verdampfungsleistung ausgelegten Heißluftstrom. Über das Verfahren der Sprühtrocknung von Wirkstoffen, den dazugehörigen theoretischen Grundlagen (58,59), der Beeinflussung der Produkteigenschaften durch die gewählten Sprühparameter (19,60,61) sowie die Anwendungsmöglichkeiten zur galenischen Optimierung liegen umfangreiche

Übersichtsarbeiten vor (62,63,64,65,66), so daß auf deren Diskussion an dieser Stelle verzichtet werden kann.

Wesentlich für die Zielsetzung dieser Arbeit war die Erkenntnis, daß gemäß den von NÜRNBERG (60) erarbeiteten Grundlagen durch Sprühtrocknung amorphe Produkte mit vorteilhaften Auflösungseigenschaften in vielen Fällen herstellbar sind.

Beim Versprühen von Substanzen, welche in Wasser schwerlöslich sind und daher in organischen Lösungsmitteln wie z.B. Methanol oder Ethanol aufzulösen wären, stellt sich generell das Problem der Explosionsgefahr. Es ist daher notwendig, dieser Gefahr durch gleichzeitiges Mitversprühen von inerten, nicht entzündlichen Lösungsmitteln wie Chloroform oder Wasser zu begegnen. Der Einsatz von früher verwendeten explosionsfrei versprühbaren chloroformhaltigen Mischungen, wie z.B. Methanol-Chloroform im Verhältnis 3:7 (61), wurde aus toxikologischen Gründen (Lösungsmittelrestgehalt im Endprodukt) nicht in Betracht gezogen. Ein Versprühen von Wirk- und Hilfsstofflösungen sollte ausschließlich analog dem von NÜRNBERG u. DÜLLE (67) vorgeschlagenen Verfahren der gemeinsamen Zerstäubung einer methanolischen Wirkstofflösung und einer wäßrigen Hilfsstofflösung unter getrennter Zuführung der beiden Medien über eine Dreistoffdüse erfolgen. Am Beispiel des Digoxins war mittels Röntgendiffraktometrie, DTA, Rasterelektronenmikroskopie und in-vitro-Freisetzungsversuchen nachgewiesen worden, daß durch diese Sprühtechnik gleichwertige Produkte erhalten werden wie bei der Verwendung des Einphasensystems Methanol-Chloroform (21).

Beim Versprühen von Digoxin war, um Explosivität auf jeden Fall auszuschließen, ein Methanol-Wasser-Verhältnis von 1:10 gewählt worden. Da beim Ketoconazol allein auf Grund seiner höheren Dosierung größere Mengen verarbeitet werden mußten, entstand das Bedürfnis, den energie- und zeitaufwendig mitzuversprühenden Wasseranteil zu senken. Dabei mußte jedoch sichergestellt werden, daß keine explosionsfähigen Gemische erzeugt wurden.

3.1.1 Apparative Voraussetzungen.

Als Sprühtrocknungsgeräte kamen der Labortrockner "Mini-Spray-HO" sowie der Trockner für Labor- bis kleineren Produktionsmaßstab "Minor Niro Atomizer" zum Einsatz (siehe * nächste Seite).

Technische Daten sind der Tabelle 6 zu entnehmen :

	Mini-Spray-HO	Minor Niro Atomizer
Turmhöhe	45 cm	135 cm
Turmbreite (im oberen Teil)	25 cm	80 cm
max. Verdampfungsleistung	0,8 kg/Std. bei 423 K (150 °C)	2,5 kg/Std. bei 473 K (200 °C)
elektrische Leistung	2,7 KW	4,5 KW
Luftdurchsatz	25 kg/Std.	80 kg/Std.

Tab. 6 Technische Daten der verwendeten Sprühtrockner

*) Anmerkung : Die Minor Niro Atomizer-Sprühtrocknungsanlage stand erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Arbeit zur Verfügung, so daß im Folgenden unter Sprühprodukten, wenn nicht anders erwähnt, solche zu verstehen sind, die mit dem Mini-Spray-HO hergestellt wurden. Dagegen sind die Sprüherstarrungsversuche, nach einer erforderlichen Umbaumaßnahme an der Anlage, ausschließlich mit dem Minor Niro Atomizer durchgeführt worden.

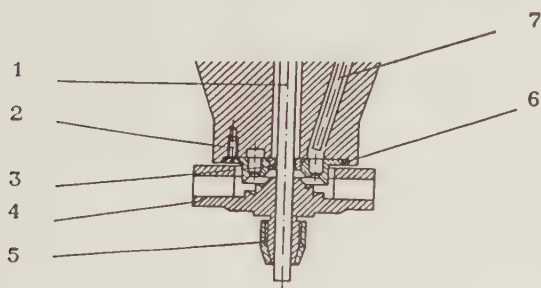
Die Trocknungsprozesse wurden unter Einhaltung folgender Betriebsparameter durchgeführt:

	Mini-Spray-HO	Minor Niro Atomizer
Eingangstemperatur	423 K (150°C)	473 K (200°C)
Ablufttemperatour	363 K (90°C)	363 K (90°C)
Sprühdruck	0,3 MPa	--
Umdrehungszahl d. Zerstäuberscheibe	--	30 000 UPM
Einpumpgeschwindigkeit		
für Methanol	2 ml/min	6 ml/min
für Wasser	10 ml/min	30 ml/min

Tab. 7

Als Zerstäubungseinrichtung stand für den Mini-Spray-HO eine Dreistoffdüse, für den Minor Niro Atomizer eine druckluftgetriebene Zerstäuberscheibe zur Verfügung. Da letztere lediglich für die Zufuhr einer Flüssigkeit ausgelegt war, mußte in den Speisekanal ein weiteres Rohr integriert werden. Dadurch war es möglich, die beiden Lösungsmittel-Komponenten - um Fällungen zu vermeiden - erst kurz vor dem Austritt in den

Trocknungsraum miteinander zu vereinigen und somit annähernd analoge Verhältnisse wie beim Dreistoffdüsen-Prinzip zu gewährleisten. Aus Abb. 24 ist die Lage des Rohres für die getrennte Zufuhr einer zweiten Komponente im Speisekanal erkenntlich :



- 1 Spindel (rotierende Achse)
- 2 Schraube für die Flüssigkeitsverteilerplatte
- 3 Steuerlager
- 4 Zerstäuberrad
- 5 Mutter für das Zerstäuberrad
- 6 Flüssigkeitsverteilerplatte
- 7 Speisekanal mit eingebautem Innenrohr (Flüssigkeitszufuhr)

Abb. 24 Schnittzeichnung durch den unteren Teil der Minor Niro Atomizer-Zerstäubungseinrichtung

(mit Möglichkeit zum gemeinsamen Versprühen von zwei getrennten Lösungsmitteln).

3.1.2. Überlegungen zur Explosionsgefährlichkeit der erzeugten Methanol-Wasser-Luft-Gemische.

Die Explosivität des durch Einsprühen von Methanol und Wasser in heiße Luft erzeugten Gasgemisches sollte durch eine überschlagsmäßige Berechnung der volumenprozentigen Zusammensetzung dieses Gemisches abgeschätzt werden. Als Richtwert für die Temperaturabhängigkeit der unteren Explosionsgrenze eines Methanol-Luft-Gemisches dienen die von ZABETAKIS (68) bei aliphatischen Alkoholen ermittelten Zusammenhänge zwischen unterer Explosionsgrenze, Temperatur und Stellung des Alkohols in der homologen Reihe. Danach nehmen die unteren Explosionsgrenzen mit steigender Gemischtemperatur linear ab, wobei für die homologe Reihe eine gemeinsame, durch Extrapolation auf die Brennstoffkonzentration Null gewonnene, sog. "adiabate Flammentemperatur T_F " postuliert wird (siehe Abb. 25).

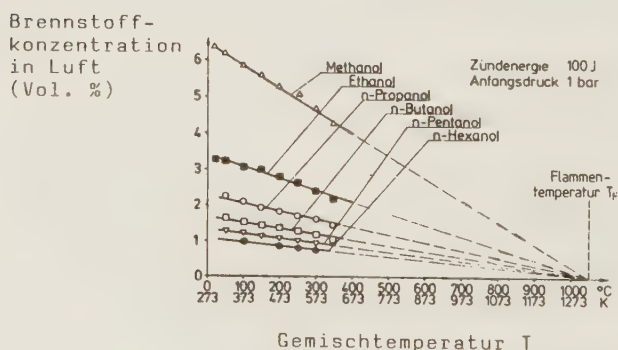


Abb. 25 Temperaturabhängigkeit der unteren Explosionsgrenze bei Alkohol/Luft-Gemischen nach ZABETAKIS (68)

Die unteren Explosionsgrenzen des Methanols liegen höher als bei längerkettigen Alkoholen, so daß Methanol dem eventuell in Frage kommenden Ethanol aus sicherheitstechnischen Gründen vorzuziehen ist. Bei den geplanten Sprühversuchen sollte die für eine Eingangstemperatur von 473 K (200⁰C) geltende untere Explosionsgrenze von 5,5 Vol.% Methanol auf jeden Fall deutlich unterschritten werden.

Die Berechnung der Zusammensetzung des Methanol/Wasser/Luft-Gemisches erfolgte vereinfachend nach den Gasgesetzen für ideale Gase (69). Danach verhalten sich in Gasgemischen die Volumenanteile v wie die Molanteile y .

Für die Summe aller Molanteile der Dampf-bzw. Gasphase gilt :

$$\sum y_i = y_1 + y_2 + y_3 \dots + y_n$$

$$= \frac{n_1}{\sum n_i} + \frac{n_2}{\sum n_i} + \frac{n_3}{\sum n_i} \dots + \frac{n_n}{\sum n_i} = 1$$

Gl. 12

y = Molanteile

n = Molzahl

und damit :

$$\sum v_i = 1$$

Gl. 12 a

v = Volumenanteile

Multipliziert man die Volumenanteile mit 100, ergeben sich deren Volumenprozent (Vol.%).

Aus Tabelle 8 ist die Berechnung der theoretischen prozentualen Zusammensetzung der Dampf- bzw. Gasphase bei den für den jeweiligen Trockner gewählten Zufuhrgeschwindigkeiten von Methanol, Wasser und Luft ersichtlich.

	Methanol	Wasser	Luft
Zufuhrgeschwindigkeit			
in (ml/min)	2 (6)	10 (30)	
in (ml/Std.)	120 (360)	600 (1800)	
in (kg/Std.)	0,095 (0,284)	0,60 (1,80)	25 (80)
Gehalt in 1 kg Dampf- phase in (kg)	0,0038 (0,0035)	0,0240 (0,0225)	0,9722 (0,9740)
relative Molmasse	31	18	29
Volumenanteil in(%) (=Molanteil*100)	0,34 (0,31)	3,80 (3,57)	95,86 (96,12)

Tab. 8 Berechnung der Dampf- bzw. Gasvolumenanteile des Dreiphasensystems Methanol/Wasser/Luft in den verwendeten Sprühtrocknern.

Mini-Spray-HO : obere Zahl

Minor Niro Atomizer : untere Zahl in Klammern.

Aus den so berechneten Anteilen der Einzelkomponenten in einer hypothetisch als homogen angenommenen Dampf- bzw. Gasphase im Sprühtrocknungsraum ist zu entnehmen, daß unter den gewählten

Bedingungen die untere Explosionsgrenze für ein Methanol/Luft-Gemisch bei 473 K (200 °C) ($\approx 5,5$ Vol%, siehe Abb. '25) auf jeden Fall unterschritten ist. Erwähnenswert ist weiterhin die Tatsache, daß sich das Verhältnis der Volumenanteile Methanol/Wasser von 1:5 in der zugeführten flüssigen Form auf das Verhältnis 1:11,5 in der Dampfphase steigert, was die inertisierende Wirkung des Wassers in dem explosionsgefährdeten Dampf- bzw. Gasraum günstig beeinflußt. Dennoch muß bei einer derartigen Näherungsbetrachtung berücksichtigt werden, daß eine Anzahl weiterer, für das Explosionsgeschehen relevanter, jedoch nur schwer zu quantifizierender Kriterien zu beachten ist :

1. Eventuelle Unterschiede zwischen stationären und strömenden Gasgemischen, wobei die Dauer bis zur Gleichgewichtseinstellung der hypothetisch angenommenen homogenen Phase unbekannt ist.
2. Lokal in der Umgebung eines verdampfenden Tropfens auftretende erhöhte Konzentration an zündfähiger Komponente.
3. Da während des Trocknungsvorgangs im Dampf- bzw. Gasraum Pulverbestandteile entstehen, liegt ein sog. "hybrides Gemisch" vor, welches mit Rücksicht auf möglicherweise gleichfalls auftretende Staubexplosionen gefährlicher ist als das reine Methanol/Wasser/Luft-Gemisch.

Im Sinne einer Abschwächung der im 2. Punkt angedeuteten Gefahrenkomponente könnte noch diskutiert werden, daß von einem verdampfenden Methanol/Wasser-Tropfen auch eine erhöhte, den lokalen Sauerstoffpartialdruck herabsenkende Wasserdampfkonzentration ausgeht. Einschränkend muß jedoch dabei

berücksichtigt werden, daß auf Grund der unterschiedlichen Siedepunkte der beiden Komponenten die Verdampfungsgeschwindigkeit des Wassers geringer ist als die des Methanols.

Mit dem Hintergrund von Berechnungen und theoretischen Überlegungen konnte ein Versprühen von Methanol-Wassergemischen (1:5) faktisch ohne Erreichen der unteren Explosionsgrenzen durchgeführt werden.

3.1.3 Ketoconazol-Sprühtrocknungsprodukte :

Ermittlung des optimalen Hydrokolloid-Zusatzes nach Art und Menge.

Es hat sich bei der Konzipierung von Sprühprodukten schwerlöslicher Wirkstoffe als vorteilhaft erwiesen, durch gleichzeitiges Mitversprühen von wasserlöslichen Hydrokolloiden den amorphen Zustand des Wirkstoffs zu erreichen und zu stabilisieren und weiterhin dessen Auflösungseigenschaften in wäßrigen Medien zu verbessern (19,21). Hierbei sind bezüglich der Art und der Menge des eingesetzten Hydrokolloids folgende Kriterien zu beachten :

- Ausschluß von starken Wechselwirkungen zwischen Wirk- und Hilfsstoff.
- Vermeidung zu hoher Viskositäten durch Auswahl von Kolloidtypen mit geeigneten Molmassen, da hierdurch die Freisetzung des Wirkstoffs beeinträchtigt werden kann. Hochviskose Kolloidlösungen müßten zudem vor dem Sprühvorgang verdünnt werden und würden damit einen erhöhten Energiebedarf bei der Trocknung erfordern.
- Berücksichtigung des prozentualen Kolloidanteils beim Einsatz von Sprühprodukten in Tabletten.
Liegt er in einer Tablette über 5 %, ist generell mit stark behindertem Tablettenzerfall zu rechnen.

Zunächst sollte Ketoconazol mit unterschiedlichen Hydrokolloidtypen gemeinsam versprüht werden, um Auswahlkriterien bezüglich stabilisierender und die Auflösung begünstigender Eigenschaften zu erhalten. Zum Einsatz kamen

- Dextran	(Macrodex ^R)	MG: 60000
- Polyvinylpyrrolidon (PVP)	(Kollidon 25 ^R)	MG: 24000
- Methylcellulose (MC)	(Methocel A 15 ^R)	MG: 13000
- Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	(Methocel E 15 ^R)	MG: 13000

wobei zunächst ein Wirkstoff-Hilfsstoffverhältnis von 1:1 gewählt wurde. Die eingesprühten methanolischen Lösungen enthielten 10 % Ketoconazol, während die mit 5-facher Durchflußrate gepumpten wäßrigen Kolloidlösungen 2 %ig waren. Die Sprühtrocknungsprodukte wurden in pulverförmiger Form mit 40 - 60 %iger Ausbeute im MINI-SPRAY-HO erhalten. Beim Versuch, Ketoconazol ohne Kolloidzusatz zu versprühen, fiel die getrocknete Substanz lediglich als klebrige, an den Innenwänden der Sprühtrocknungsapparatur haftende Masse an. Diese

Beobachtung stand im Einklang mit der für amorphes Ketoconazol festgestellten niedrigen Lage der Erweichungstemperatur (siehe Seite 29). Somit haben die mitversprühten Hydrokolloide beim Ketoconazol die wesentliche zusätzliche Funktion, das Entstehen fester Pulverpartikel beim Sprühtrocknungsprozeß überhaupt erst zu ermöglichen.

Bei der Betrachtung im Polarisationsmikroskop erwiesen sich alle Proben als isotrop. Die Teilchengröße lag bei 2 - 5 μm .

Zur Bestimmung des Auflösungsverhaltens der Sprühtrocknungsprodukte diente eine in Abb. 26 dargestellte, in unserem Arbeitskreis gebräuchliche, kontinuierlich arbeitende Anordnung, die durch ein Inkubationsgefäß in Form eines 100 ml Rundkolbens mit flachem Boden gekennzeichnet ist. Als Auflösungsmedium diente 100 ml Phosphat/Citrat-Puffer-Lsg. mit pH 5 (Zusammensetzung siehe Anhang). Die wirkstoffbezogene Einwaage betrug in allen Fällen 200 mg, für genügend Turbulenz im Inkubationsmedium sorgte ein Magnetrührstab. Die kontinuierliche Messung wurde jeweils bei 310 K (37°C) mit Hilfe eines Beckman Spektralphotometers, Modell 24, bei 269 nm ($E_{1\%,1\text{cm}} = 25,8$) in einer 1 cm Quarz-Durchflußküvette durchgeführt.

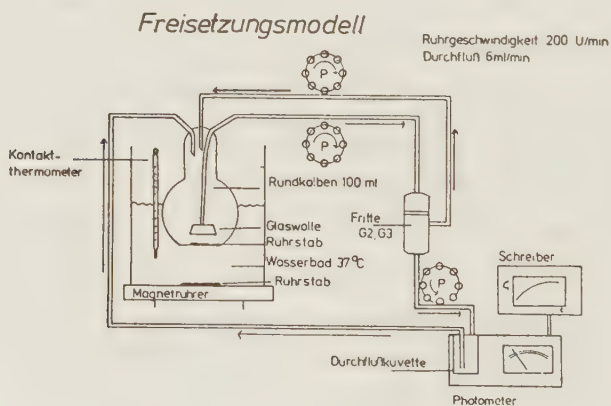


Abb. 26 Anordnung zur Ermittlung von Auflösungskurven.

Bei Ketoconazol-Konzentrationen über 80 mg/100 ml mußte auf Grund der hohen Absorption in einer 0,1 cm Küvette gemessen werden. Die Referenzküvette enthielt jeweils das Inkubationsmedium.

Die beschriebene Freisetzungsapparatur ist mit einem Glaswolle-Filter und einer Fritte (G2) bestückt, um Trübungen in der Meßküvette, bedingt durch angesaugte Pulverbestandteile zu vermeiden. Sehr feine Partikel, wie sie z.B. bei Ausfällungen entstehen, sind jedoch in der Lage, die Fritte zu passieren. In diesem Fall muß der durch die Trübung bedingte Absorptionsanteil in der Weise ermittelt werden, daß eine Wellenlänge eingestellt wird, bei der die zu bestimmende Substanz keine Absorption aufweist. Die dann beobachtete, trübungsbedingte Absorption muß von der Absorption, welche bei der für die Bestimmung der Substanz eingestellten Wellenlänge ermittelt wurde, abgezogen werden, um so die bezüglich der Trübung korrigierte Absorption der Substanz zu erhalten.

In Abb. 27 sind die unter den angegebenen Bedingungen erhaltenen Auflösungskurven von Ketoconazol Sprühtrocknungsprodukten im Vergleich mit der Ausgangssubstanz dargestellt.

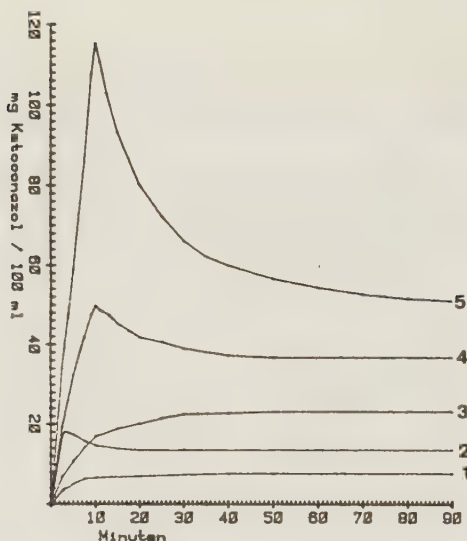


Abb. 27 Auflösungskurven von Ketoconazol-Sprühprodukten bei pH 5 im Vergleich mit der Ausgangssubstanz.

1 = (kristalline) Ausgangssubstanz , 2 = Dextran- ,
3 = PVP- , 4 = HPMC- , 5 = MC-Sprühprodukt.

Amorphe, hydrokolloid-haltige Ketoconazol-Sprühtrocknungsprodukte ergeben demnach bei der Bestimmung der Sättigungslöslichkeit in einem wäßrigen Medium von pH 5 deutlich höhere Wirkstoffkonzentrationen, wobei der Effekt bei der Methylcellulose (MC) am deutlichsten ausgeprägt ist.

Dabei handelt es sich offensichtlich um einen durch das Kolloid selbst und nicht durch unterschiedliche Molmassen bedingten Effekt.

Geringe Acidität des Magenmilieus kann nach der Einnahme von Mahlzeiten, infolge von Tagesrhythmen oder bei Magenkrankheiten generell durch pH-Werte von 5 und höher gekennzeichnet sein (siehe Seite 53). Für diesen Fall müßte besonders ein

MC-haltiges Ketoconazol-Sprühprodukt dem kristallinen Ketoconazol bezüglich des Auflösungsverhaltens im Magen überlegen sein.

Das MC-Produkt erreicht unter den gewählten Bedingungen nach 10 Minuten einen 11-fachen Übersättigungsgrad, der infolge Rekristallisation des Ungelösten innerhalb von 90 Minuten auf einen 6-fachen Übersättigungsgrad abfällt.

Für weitere Sprühversuche wurde ausschließlich MC aufgrund ihrer eindeutigen Überlegenheit gegenüber Dextran, PVP und HPMC als Hilfsstoff eingesetzt.

Bezüglich des späteren Einsatzes von Ketoconazol-MC-Sprühprodukten für die Tablettenherstellung standen folgende Überlegungen im Vordergrund :

- Reduktion des MC-Anteils, da eine Behinderung des Tablettenzerfalls zu erwarten war
- Überprüfung des Einflusses von MC auf das Auflösungsverhalten
- Ermittlung von Pulverkennzahlen

Eine überschlagsmäßige Berechnung des prozentualen MC-Anteils in einer 200 mg Wirkstoff enthaltenden Tablette sollte das angestrebte Tablettengewicht von maximal 500 mg berücksichtigen. Es mußte darauf hingearbeitet werden, den MC-Gehalt im Sprühprodukt möglichst niedrig zu halten. Bei zu geringen MC-Anteilen bestand jedoch die Gefahr, klebrige, nicht-rieselfähige Produkte zu erhalten.

Zur Ermittlung des minimal erforderlichen MC-Gehalts wurden Ketoconazol und MC im Verhältnis 50:50, 60:40, 70:30, 80:20 und 90:10 miteinander versprüht. Dabei zeigte es sich, daß bei diesen Mischungsverhältnissen pulverförmige Sprühprodukte entstanden und daher die Grenze zu klebrigen Produkten zwischen 0% und 10%, also erstaunlich niedrig, liegt. Somit erwies sich MC für die Herstellung von Ketoconazol-Sprühprodukte als ein essentieller, äußerst wirksamer Hilfsstoff.

Von den hergestellten Proben konnte ein unterschiedliches Auflösungsverhalten erwartet werden. Der Einfluß des prozentualen MC-Anteils auf die in-vitro-Liberation war bereits von DÜLLE (21) am Beispiel von Digoxin/MC-Sprühprodukten untersucht worden.

Bei der Auflösung von MC-haltigen Pulvern tritt die Schwierigkeit auf, daß die Pulverpartikel im Inkubationsmedium durch MC zu Agglomeration unter Ausbildung einer Matrix und damit zu einer Verringerung ihrer dem Lösungsmittel dargebotenen Oberfläche neigen. Darunter leidet einerseits die Reproduzierbarkeit der Messungen, andererseits werden, bezogen auf die Liberation des Sprühprodukts aus einer gut zerfallenden Tablette, schlechtere Ergebnisse erzielt, als prinzipiell bei einer optimalen Ausnutzung der zur Verfügung stehenden Oberfläche möglich wäre.

Für vergleichende Freisetzungsprüfungen mußte daher eine Methode gewählt werden, bei der die Oberfläche während des Auflösungsprozesses konstant gehalten werden konnte. Eine

definierte Oberfläche kann durch Herstellung von Preßlingen in einer Matrize erhalten werden. Unter der Voraussetzung, daß der Preßling in der Matrize belassen und diese einseitig verschlossen wird, ist eine definierte Oberfläche durch den Matrizendurchmesser vorgegeben. Die Auflösung der Substanz von dieser Oberfläche kann nach Einbringen der beladenen Matrize in eine Freisetzungsapparatur gemessen werden. Unter diesen Versuchsbedingungen reduziert sich die NOYES-WHITNEY-Beziehung (Gl. 11) für den Fall, daß die gemessenen Konzentrationen deutlich unter der Sättigungskonzentration der Substanz liegen (sink-Bedingungen) zu :

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot c_s \quad \text{Gl. 13}$$

Nach Integration erhält man eine Geradengleichung :

$$C = K \cdot c_s \cdot t \quad \text{Gl. 14}$$

mit deren Hilfe sich die "wahre" Auflösungskonstante K nach (70,71)

$$K = k \cdot \frac{D \cdot O}{h \cdot V} \quad \text{Gl. 15}$$

mit den konstant gehaltenen Parametern:

- k = stoffspezifische Auflösungsgeschwindigkeitskonstante
- D = Diffusionskoeffizient
- h = Dicke der Diffusionsschicht
- V = Volumen des Auflösungsmediums
- O = Oberfläche des aufzulösenden Stoffes

bestimmen läßt.

Eine den Versuchsbedingungen angepaßte Dimension für K ist
 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$.

Freisetzungsprofile unter konstanter Oberfläche sollten von allen Ketoconazol/MC-Sprühprodukten sowie zum Vergleich von der Ausgangssubstanz aufgezeichnet werden. Darüberhinaus sollte amorphes, hilfsstofffreies Ketoconazol in Form einer in die Matriz e eingegossenen, erstarrten Schmelze in die Prüfung miteinbezogen werden. Die ermittelten "Intrinsic-Dissolution-Rates" sind Abb. 28 zu entnehmen. Für diese Messungen wurde die in Abb. 26 (Seite 72) dargestellte Anordnung in der Weise modifiziert, daß nun als Inkubationsgefäß die USP-Paddle-Apparatur genommen wurde und auf die Fritte verzichtet werden konnte. Die Versuchsbedingungen lauteten :

Matrizendurchmesser	:	10 mm
Lösungsmedium	:	Phosphat/Citrat-Puffer-Lsg. pH 5 (siehe Anhang)
Abstand des Rühr- flügels zur Matrizen- oberseite	:	20 mm
Rührgeschwindigkeit	:	50 UPM
Durchflußrate	:	20 ml/min
Temperatur	:	310 K (37 °C)

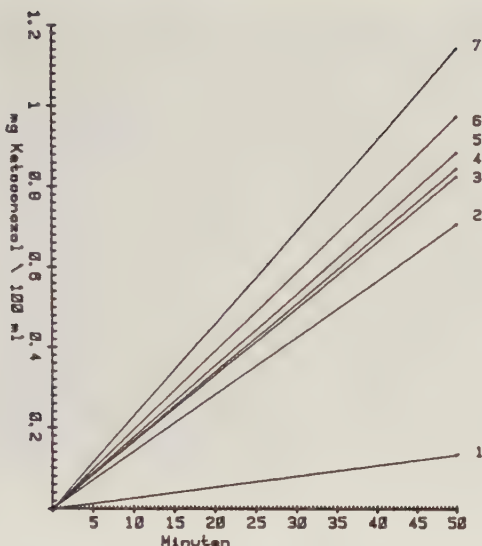


Abb. 28 Intrinsic-Dissolution-Rate von Ketoconazol-Produkten

$K \text{ (mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}\text{)}$

1 =	Ketoconazol, Ausgangssubstanz ,krist.	0,0027
2 =	" , erstarrte Schmelze, amorph	0,0142
3 =	" / MC 90 : 10 Sprüh.-pr., "	0,0166
4 =	" / " 80 : 20 " , "	0,0170
5 =	" / " 70 : 30 " , "	0,0178
6 =	" / " 60 : 40 " , "	0,0196
7 =	" / " 50 : 50 " , "	0,0230

Mit amorphem Ketoconazol ist also eine deutlich höhere Lösungsgeschwindigkeit zu erzielen als mit kristallinem Material. Eine weitere Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit ist durch Sprühprodukte mit MC möglich, wobei sich ein zunehmender MC-Gehalt geschwindigkeitssteigernd auswirkt. Diese Steigerung ist jedoch verglichen mit dem Übergang von kristallinem zu amorphem Ketoconazol relativ gering. Danach müßte ein besonders hoher MC-Gehalt im Sprühprodukt besonders vorteilhaft sein, was aber angesichts der damit einhergehenden Zerfallsin-

hibition nur bis zu einem bestimmten Grad gilt.

Aufgrund der durchgeführten systematischen Untersuchungen wurde ein optimales Mischungsverhältnis von 85:15 für Ketoconazol/MC-Sprühprodukte vorgeschlagen. Hierbei ist auch die Klebrigkeit reinen, amorphen Ketoconazols berücksichtigt und mit Sicherheit vermieden (siehe Seite 76).

Das Ketoconazol/MC 85:15-Sprühprodukt ist nach Herstellung röntgenamorph (Abb. 29) und besteht aus isotropen, kugelförmigen Partikeln von einer Teilchengröße zwischen 1 und 3 μm (Abb. 30).

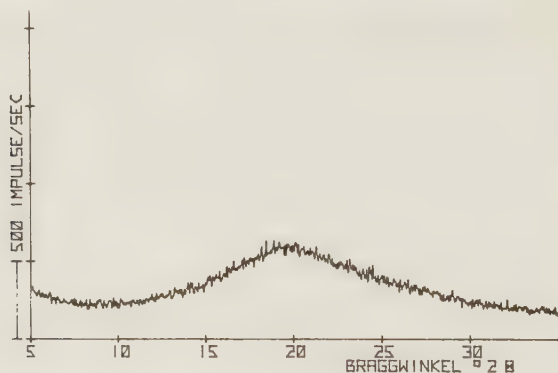


Abb. 29 Röntgendiffraktogramm des Ketoconazol/MC 85:15-Sprühproduktes.

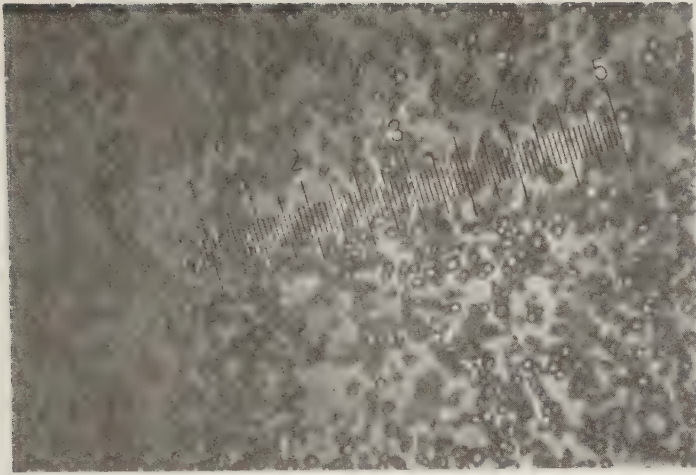


Abb. 30 PM-Aufnahme des Ketoconazol/MC 85:15-Sprühproduktes, Vergrößerung : 600 - fach

Infolge der Tatsache, daß nach der Sprühtrocknung Hohlkugeln mit äußerst geringer Teilchengröße vorliegen, erhält man Pulverkennzahlen mit ungünstiger Prognose für die Tablettierfähigkeit :

- Schüttgewicht : 0,21 g/ml
- Böschungswinkel : 58°

Sollte es möglich sein, amorphe massiv-kugelartige Produkte zu gewinnen, so könnte eine bessere Tablettierfähigkeit erzielt werden. Als hierfür möglicherweise geeignete Methode kam die Sprüherstarrung in Betracht.

3.2 Sprüherstarrung

Bei der Sprüherstarrung handelt es sich um ein Verfahren, bei dem die Schmelze eines bei Raumtemperatur festen Stoffes in geeigneter Weise in einzelne Tröpfchen zerteilt und diesen im weiteren Verlauf die Wärme in Sekundenbruchteilen wieder entzogen wird. Die Tröpfchengröße des Erstarrungsproduktes richtet sich nach der Größe der Anlage, der Temperatur sowie insbesondere nach der Art des Zerstäubungsaggregates.

Vorraussetzung für eine mögliche Anwendung dieses Verfahrens ist eine hinreichende thermische Stabilität des Wirkstoffs. Diese ist bei Ketoconazol gegeben.

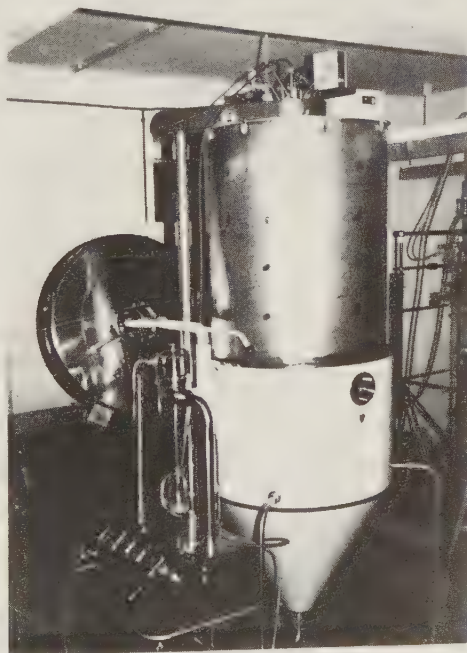
Bei der Sprüherstarrung entstehen kompakte "Vollkugeln" und damit "schwerere" Pulverprodukte als bei der Sprühtrocknung, bei der Hohlkugeln (60) und damit voluminösere Produkte erzeugt werden. In der sprüherstarrten Form sind Arzneistoffe meist ausgezeichnet tablettierbar (72,73,74). Darüberhinaus bestand beim Ketoconazol die Aussicht, Sprüherstarrungsprodukte von amorphem Charakter und damit günstigen Auflösungseigenschaften zu erhalten.

Für die Durchführung von Sprüherstarrungsversuchen stand ein Sprühtrockner Minor Niro Atomizer, auf den ein doppelwandiger V 2A-Stahlzylinder zur Verlängerung der Turmhöhe von 1,35 m auf 2,35 m aufgesetzt war, zur Verfügung (siehe Abb. 31). Als kombinierte Schmelz-Sprüheinrichtung wurde eine von A.HOPP (75) konzipierte Apparatur verwendet, wobei eine Einstoffdüse mit einem Düsenöffnungsdurchmesser von 0,5 mm als Zerstäubungsaggregat zum Einsatz kam.

Abb. 31

Anlage zur
Durchführung der
Sprüherstarrung

(Minor-Niro-
Atomizer-Sprüh-
trockner mit
verlängertem
Sprühturm)



Die Sprüherstarrungsversuche mit Ketoconazol-Schmelzen von 333 K (160°C), führten in Abhängigkeit vom angewandten Sprühdruk zu unterschiedlichen Ergebnissen :

Produkt I :

Bei Drücken über 0,05 MPa (0,5 bar) entsteht ein lockeres Produkt, welche sich gleich dem Verhalten von herabsinkenden "Schneeflocken" im Sprühturm bewegt und aus ineinander verfilzten Ketoconazol-Fäden besteht (siehe Abb. 32). Die polarisationsmikroskopische Betrachtung dieses Produkts gibt eine Erklärung für das Zustandekommen dieses nachteiligen Sprühverhaltens (siehe Abb. 33). Durch den viskosen Charakter geschmolzenen, noch nicht erstarrten Ketoconazols ziehen primär beim Austritt der Schmelze aus der Düse entstandene Kugeln Fäden hinter sich her, was zu einer Verfilzung des gesamten Produkts führt und es daher für pulvertechnologische Zwecke unbrauchbar macht.

Produkt II :

Bei Drücken unter 0,05 MPa (0,5 bar) geht der Sprühvorgang in einen Tropfvorgang über. In Übereinstimmung mit den für das Zerteilen von Flüssigkeiten mit Düsen von E. GRAF und W. BOTHE (76) hergeleiteten Grundlagen wurde beobachtet, daß ein glatter Strahl infolge von Einschnürungen, die in bestimmten Abständen auftreten, in Tropfen zerfällt.

Ein derartiges, durch Sprühvertropfung gewonnenes Ketoconazol-Produkt hat ein "glasperlenartiges" Aussehen, ist optisch amorph und von einheitlicher Größenverteilung (siehe Abb. 34). Der Kugeldurchmesser beträgt im Durchschnitt 0,5 mm und entspricht somit dem Düsenöffnungsdurchmesser.

2 mm
|-----|

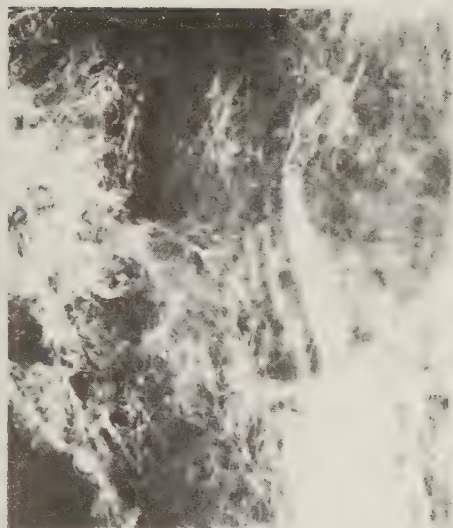


Abb. 32 Makro-Objektiv-Aufnahme
des vefilzten Sprüherstarrungs-
produktes (I)

Vergrößerung : 7 - fach

50 μ m
|-----|

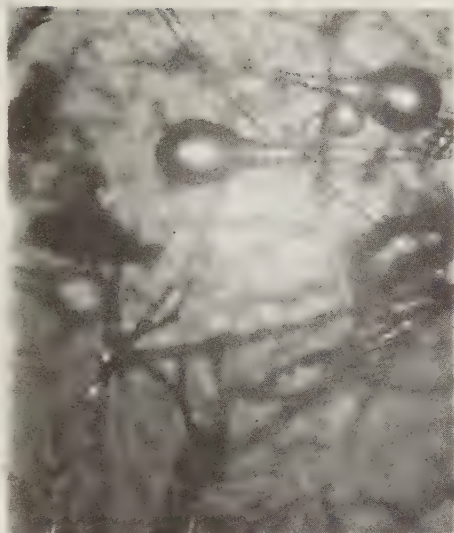
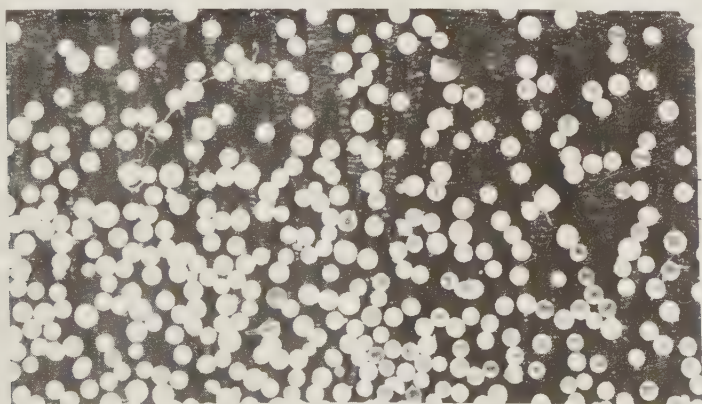


Abb. 33 PM-Aufnahme des
verfilzten Sprüherstarrungs-
produktes (I)

Vergrößerung : 150-fach



1 mm

Abb. 34 Makro-Objektiv-Aufnahme des sprühvertropften
Produktes (II)

Vergrößerung : 7 - fach

Die Pulverkennzahlen des sprühvertropften Produktes liegen im Hinblick auf eine eventuelle Tablettierung günstig :

	sprühvertropftes Produkt	zum Vergleich Sprühprodukt K. / MC 85 : 15
- Böschungswinkel :	32°	58°
- Schüttgewicht :	0,62 g/ml	0,23 g/ml

Es erweist sich als verfahrenstechnisch schwierig, die Düse ausschließlich im tropfenden Zustand zu halten und nicht teilweise auch das verfilzte Produkt entstehen zu lassen. Entscheidend ist hierbei eine sorgfältige Regelung des Sprühdrucks.

Weiterhin mußte überprüft werden, ob durch Sprühvertropfung amorphisiertes Ketoconazol ein deutlich besseres Auflösungsverhalten aufweist als die kristalline Ausgangssubstanz.

Hierbei stand sprühvertropftes Ketoconazol in Konkurrenz zu dem bereits vorgeschlagenen Ketoconazol/MC 85:15-Sprühprodukt. Dazu wurden, wieder bei einem pH-Wert des Inkubationsmediums von 5, vergleichende Freisetzungsprofile mit der in Kapitel 3.1.3 (Seite 72) beschriebenen, kontinuierlich arbeitenden Freisetzungsapparatur aufgenommen (siehe Abb. 34). Dabei stellte sich heraus, daß sprühvertropftes Ketoconazol sich zwar etwas schneller auflöst als die Ausgangssubstanz und aufgrund seines amorphen Charakters eine Übersättigung erkennen läßt, jedoch ist dieser Effekt nicht so ausgeprägt wie

beim Ketoconazol/MC-85:15-Sprühprodukt. Als Begründung hierfür kann vor allem die um einen Faktor von 166 bis 500 erhöhte Teilchengröße von 1 - 5 μm auf 500 μm angeführt werden.

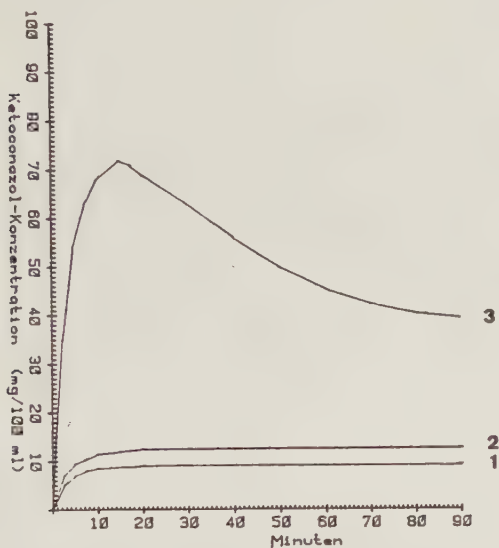


Abb. 34 Freisetzungsprofile von Ketoconazol-Produkten bei pH 5 (Puffer-Lösung)

1 = Ausgangssubstanz

2 = sprühvertropftes Ketoconazol-Produkt

3 = Ketoconazol/MC 85:15-Sprühprodukt

Für die Beurteilung des sprühvertropften Produktes ist eine weitere Beobachtung von Bedeutung.

Innerhalb einiger Tage wurden die Sprühkugeln an der Oberfläche trübe. Durch RD konnte bewiesen werden, daß bereits nach 2 Wochen eine partielle Rekristallisation stattgefunden hat (siehe Abb. 35).

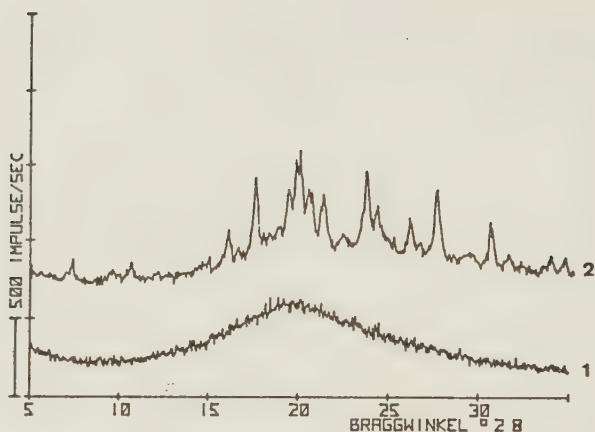


Abb. 35 RD-Aufnahmen von sprühvertropftem Ketoconazol

1 = nach Herstellung

2 = nach 2 Wochen

Durch Bestimmung der Schmelzenthalpie des 2 Wochen gelagerten Produktes konnte festgestellt werden, daß die Rekristallisation zu 22 % eingetreten war.

Eine Ketoconazol-Schmelze zeigt, wenn diese erschütterungsfrei gelagert wird, nur äußerst geringe Rekristallisationstendenz. Dagegen ist die Instabilität des sprühvertropften Produktes offensichtlich darauf zurückzuführen, daß bereits nur durch das Aufschlagen der Kugeln an die Innenwände der Sprühstarrungsanlage sowie durch deren Aneinanderreiben im Probenauffanggefäß Kristallisationskeime entstehen.

Aufgrund seiner physikalischen Instabilität, produktions-technischer Schwierigkeiten bei der Herstellung sowie des durch die hohe Teilchengröße bedingten nur wenig vorteilhaften Auflösungsverhaltens wurde sprühvertropftes Ketoconazol technologisch nicht weiter verfolgt.

Dagegen erschien es sinnvoll zu untersuchen, ob bereits durch die technisch besonders einfache Alternative der Mahlung amorphe oder teilamorphe Ketoconazol-Produkte mit geringer Teilchengröße und somit einer dem sprühvertropften Produkt Überlegenen Lösungsgeschwindigkeit darstellbar sind.

3.3 Mahlung

Wie bereits in einem Vorversuch, in dem die Ausgangssubstanz zwischen Objektträger und Deckglas zerrieben worden war, beobachtet wurde, scheint Ketoconazol durch tribomechanische Beanspruchung leicht in eine feinstpartikuläre Form überführbar zu sein (siehe Seite 18).

Auf besonderen Wunsch stellte der Hersteller die Substanz auch als feinere Qualität, in Form eines "Jet-Mill"-Produktes, für Vergleichsuntersuchungen zur Verfügung. Im Polarisations-Mikroskop erscheint dieses Muster anisotrop. Teilchengrößen von 20 μm und kleiner sind vorherrschend, jedoch sind darüber hinaus auch nicht genügend zerkleinerte Teilchen von ca. 50 μm zu finden (Abb. 36). Das "Jet-Mill"-Produkt ist röntgendiffraktometrisch voll kristallin und zeigt gegenüber dem nicht

zerkleinerten Ausgangsmaterial mit einer Teilchengröße von 50 - 200 μm eine nur sehr geringfügig erhöhte Auflösungsgeschwindigkeit bei pH 5.

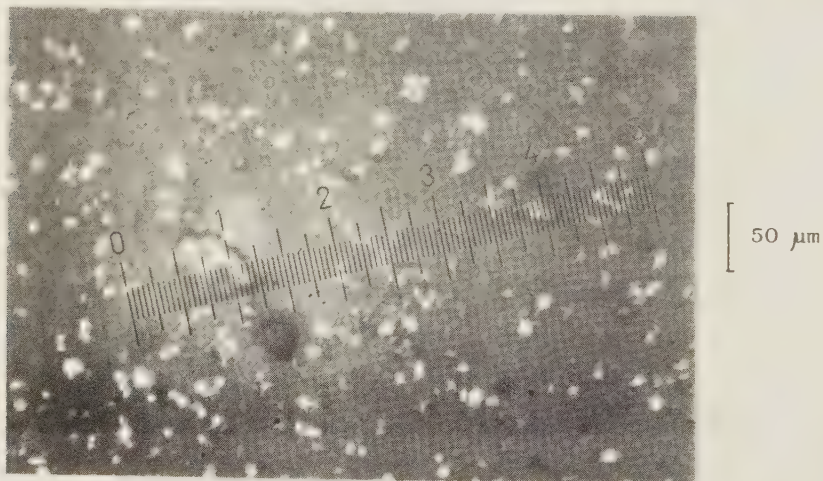


Abb. 36 PM-Aufnahme von Ketoconazol, in einer "Jet-Mill" gemahlen, Vergrößerung : 150-fach

Für eigene Mahlversuche boten sich zusätzlich zwei weitere Mühlentypen an :

- Achatmörsermühle (Retsch-Mikro-Schnellmühle MS)
- Kugelmühle (Erweka-Kugelmühle)

Der Versuch, Ketoconazol in der Achatmörsermühle zu mahlen, scheiterte daran, daß die Substanz zwischen Pistill und Mörser feste, zusammenhängende Schichten bildete und somit eine Zerkleinerung nicht stattfinden konnte. Die Kristalle sind dem-

nach bei gleichzeitiger Druck- und Scherbeanspruchung relativ leicht deformierbar. Dieses Verhalten läßt sich leicht veranschaulichen, wenn Ketoconazol zwischen Objektträger und einem dicken Deckglas unter manueller Druckanwendung oszillierend in einer Vorzugsrichtung bewegt und anschließend polarisationsmikroskopisch betrachtet wird. Man erkennt dann anisotrope, kohärente Formationen, welche aus ineinander "verschmierten" Kristallen entstanden sind (Abb. 37). Durch weiteres Reiben können derartige Strukturen zu "Walzen" aufgerollt werden (Abb. 38).

Festkörperzustände der geschilderten Art können als tribo-mechanisch erzeugte parakristalline Zustände bezeichnet werden (21).

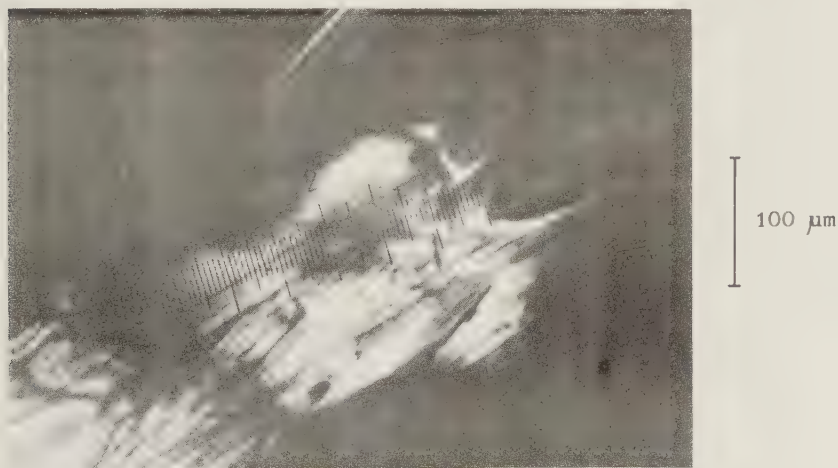


Abb. 37 PM-Aufnahme von tribomechanisch "verschmiertem" Ketoconazol Vergrößerung : 150 -fach

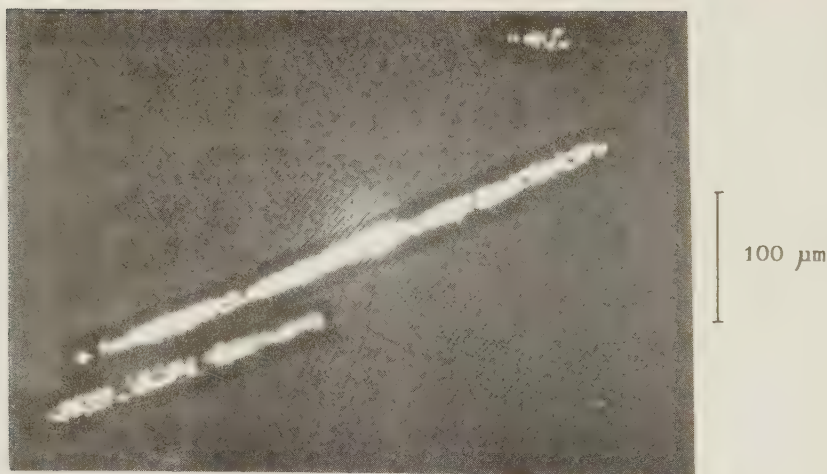


Abb. 38 Tribomechanisch erzeugte Ketoconazol-"Walzen"
Vergrößerung : 150-fach

Es sollte nun geprüft werden, ob durch Mahlung in der Kugelmühle eine Ketoconazol-Form entsteht, welche die Nachteile sowohl des "Jet-Mill"-Produktes als auch des durch Druck- und Scherkräfte erzeugten Materials nicht aufweist.

Ersteres war durch hohe Kristallinität und nur geringfügig verbessertes Auflösungsverhalten, letzteres durch seine verfahrenstechnisch nicht zu bewerkstelligende Zerkleinerung gekennzeichnet.

In unserem Arbeitskreis war am Beispiel des Digoxins nachgewiesen worden, daß bei organischen Substanzen durch Mahlung eine Herabsetzung der Kristallinität mit daraus resultierender Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungslöslichkeit erzielt werden kann (21).

Als physikalische Meßgröße zur Bestimmung der Kristallinität

wurde die Schmelzenthalpie herangezogen. Abb. 39 veranschaulicht die Beobachtung, daß die Kristallinität von Ketoconazol, wird es in der Kugelmühle gemahlen, in Abhängigkeit von der Mahldauer abnimmt. Nach etwa 5 Std. strebt die Kristallinität einem Grenzwert von ca. 8 % zu.

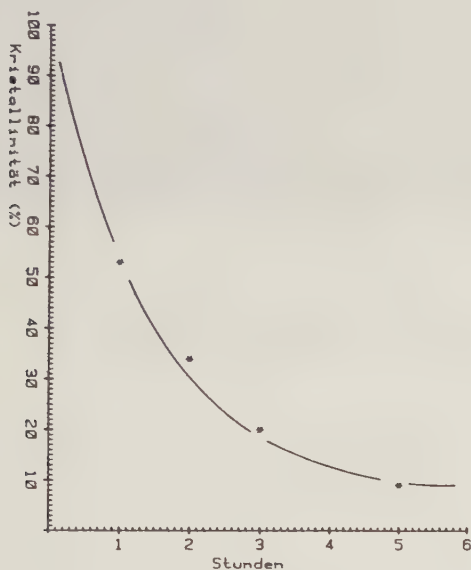


Abb. 39 Abnahme der Kristallinität mit zunehmender Mahldauer (prozentuale Abnahme der Schmelzenthalpie)

Die DTA-Kurve einer nach 5 Std. Mahldauer gewonnenen Probe ist in Abb. 40 dargestellt. Diese besitzt lediglich einen kleinen Schmelzpeak bei 323 K (149,8 °C), also beim Schmelzpeak der Ausgangssubstanz. Die Schmelzenthalpie beträgt mit 4,9 KJ/Mol nur 9 % des ursprünglichen Wertes. Der Kurve ist weiterhin zu entnehmen, daß beim Aufheizen keine zusätzlichen thermischen

Signale im Bereich zwischen Raumtemperatur und Schmelztemperatur auftreten.

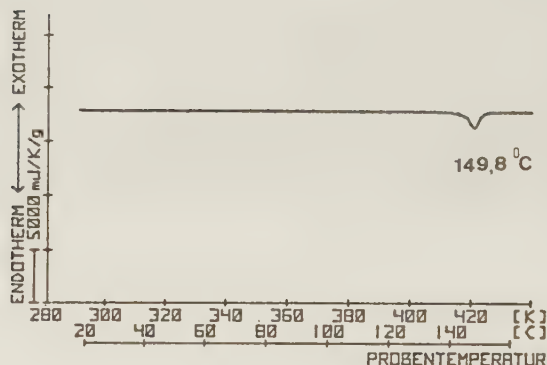


Abb. 40 DTA-Kurve von Ketoconazol, nachdem es 5 Std in der Kugelmühle gemahlen wurde
Aufheizrate : 5 K/min

Dies läßt die Vermutung zu, daß der bei Mahlung in der Kugelmühle zu 90 % stattgefundene Verlust an Kristallinität hauptsächlich in dem Entstehen von amorphem und nicht von parakristallinem Produkt begründet sein muß, da von letzterem ein endothermes Signal zu erwarten gewesen wäre. Diese These wird weiterhin durch das polarisationsmikroskopisch weitgehend isotrope Erscheinungsbild der nunmehr auf 2-20 μm Teilchengröße zerkleinerten Ketoconazol-Partikel bestätigt (Abb. 41).



Abb. 41 PM-Aufnahme von Ketoconazol nach 5-stündiger
Mahldauer in der Kugelmühle
Vergrößerung : 150 -fach

Das Freisetzungsverhalten des Kugelmühlen-Produkts bei pH 5 ist gegenüber dem der Ausgangssubstanz begünstigt, wobei infolge Rekristallisation während des Auflösungsprozesses die am Anfang maximal erzielte Übersättigungsrate bei weiterer Inkubation wieder etwas abnimmt, dann jedoch einen über den Beobachtungszeitraum von 90 min stabilen Wert annimmt.

Das weitgehend amorphe Kugelmühlen-Produkt ergibt infolge seiner geringen Teilchengröße eine höhere Sättigungskonzentration als das Sprühvertropfungsprodukt (siehe Abb. 34, Seite 87). Es ist jedoch genauso wie dieses dem MC 85 : 15-Sprühprodukt deutlich unterlegen (Abb. 42).

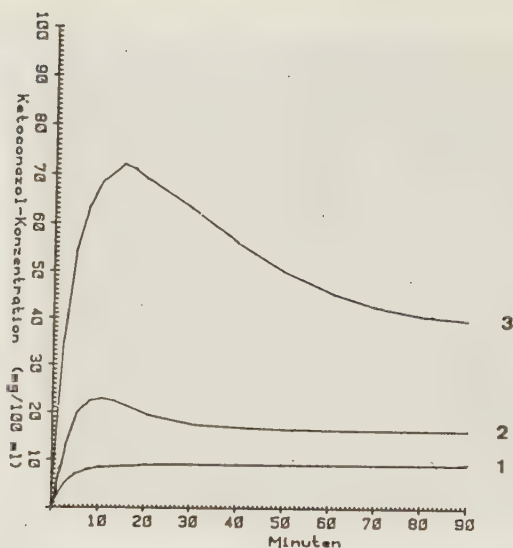


Abb. 42 Freisetzungsprofile von Ketoconazol-Produkten bei pH 5 (Puffer-Lösung)

- 1 = Ausgangssubstanz
- 2 = 5 Std. in der Kugelmühle gemahlen
- 3 = Ketoconazol/MC 85:15-Sprühprodukt

Somit stellt die Mahlung in der Kugelmühle keine gleichmaßen erfolgversprechende Alternative zur Sprühtrocknung dar, wenn aus biopharmazeutischen Gründen die Forderung zu stellen ist, daß Zubereitungen mit deutlich verbesserten Auflösungs-eigenschaften zur Anwendung kommen müssen.

3.4 Ausfällung

Eine weitere Möglichkeit, bei Arzneistoffen zum amorphen Zustand zu gelangen, besteht in der gezielten Ausfällung der Substanzen aus Lösungen durch Zugabe geeigneter Fällungsmittel. Als solche kommen in Frage :

- Nichtlösungsmittel, wie z.B. Wasser bei lipoidlöslichen Substanzen
- wäßrige Lösungen von Laugen oder Säuren, wenn die zu fällende - dissoziierte - Substanz durch deren Zugabe in eine schlecht wasserlösliche, nichtdissoziierte Form überführt wird. Dieser Vorgang wird als Deionisation bezeichnet.

Durch Fällung erzeugte Niederschläge können sich vom primär vorliegenden äußerst fein zerteilten, amorphen Zustand in den kristallinen Zustand umwandeln, wobei das kristalline Material dann größere Partikel aufweist als das amorphe. Der Zeitraum, in dem eine vollständige Kristallisation stattfindet, ist dabei recht unterschiedlich bei verschiedenen Substanzen und beträgt z.B. beim Novobiocin 6 Monate (77), dagegen beim Diflunisal nur wenige Sekunden (78). Bei beiden Substanzen konnte eine Inhibition der Kristallisation durch Methylcellulose nachgewiesen werden.

Den physikalischen Eigenschaften der dabei entstehenden Produkte kommt eine gewisse Bedeutung für den Resorptionsmechanismus schwerlöslicher Arzneistoffe im Magen-Darm-Trakt zu. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Resorption des Novobiocins.

Novobiocin - in Form der Säure - ist als kristalline Substanz überhaupt nicht resorptionsfähig. Dagegen sind hohe Plasmawerte zu erzielen, wenn entweder amorphes, durch Fällung gewonnenes Novobiocin oder die Natrium- bzw. Calcium-Salze eingesetzt werden, da aus diesen im Magen infolge Neutralisation durch die Magensäure ebenfalls feinzerteilte, amorphe Substanz entsteht (77).

Wenngleich es sich bei der genannten Verbindung um eine schwache Säure handelt, sollte überprüft werden, ob dem Vorgang der Fällung auch bei einer schwachen Base, wie dem Ketoconazol, eine biopharmazeutisch oder auch pharmazeutisch-technologisch relevante Bedeutung zukommen könnte.

Als geeignete Fällungsmethode wurde die vorher beschriebene Deionisation gewählt, da die hierbei gewonnenen Erkenntnisse auch auf die Verhältnisse bei der Passage durch den Magen-Darm-Trakt übertragbar sein sollten. Bei Ketoconazol muß von der Vorstellung ausgegangen werden, daß sich die Substanz im Magen in Form des Hydrochlorids auflöst und später beim Eintritt in den Darm durch Deionisation wieder ausfällt.

Ein entsprechender Fällungsvorgang wurde in der USP-Paddle-Apparatur unter den in Kapitel 3.1.3 (Seite 72) für Freisetzungsprüfungen angegebenen Meßbedingungen durchgeführt. Die Versuchsparameter lauteten :

Temperatur	:	310 K (37 °C)
Inkubationsmedium zu Beginn der Fällung	:	0,01 N-HCl , 500 ml
Einwaage	:	500 mg Ketoconazol
zugetropftes Fällungsmittel	:	USP-Darmsaft, pH 7,5 (2 ml/min)
Gesamtdauer des Fällungsvorgangs	:	40 Minuten
Filtrier- zusatz-einrichtung	:	0,4 µm In-line-Membran- filter auf der Druckseite der Schlauchpumpe

In einem weiteren Fällungsversuch sollte der Einfluß von Methylcellulose auf das Fällungsgeschehen überprüft werden, da von diesem Hydrokolloid eine Hemmung der Kristallisation und damit eine Stabilisierung des amorphen Niederschlags zu erwarten war. Aus Abb. 43 ist der Konzentrationsverlauf an gelöstem Ketoconazol während eines Fällungsvorgangs, ausgelöst durch kontinuierliches Anheben des pH-Wertes, ersichtlich. Das anfängliche Inkubationsmedium enthielt im einen Fall keine, im anderen Fall 1% Methylcellulose (Methocel A 15^R) gelöst. Als Bezugsgröße für die pH-abhängige Löslichkeit des Ketoconazols bei 310 K (37 °C) wurde ein nach Gleichung 9 (Seite 47) berechnetes pH-Löslichkeitsprofil in Abb. 43 mit-eingezeichnet, welches sich vom Kurvenverlauf der Gleichung 10 (Seite 48) nur geringfügig dadurch unterscheidet, daß die Basallöslichkeit bei 310 K (37 °C) auf 0,33 mg/100 ml erhöht ist, wie durch eine entsprechende HPLC-Konzentrationsbestimmung nachgewiesen worden war.

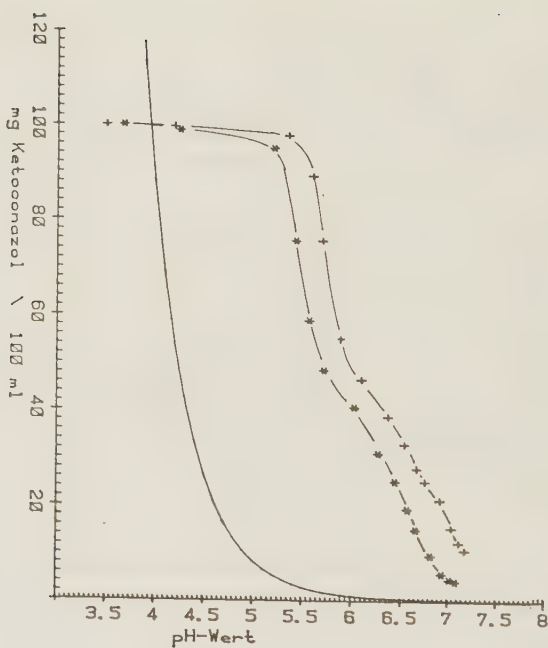


Abb. 43 Fällung von salzsauer gelöstem Ketoconazol durch Zugabe von USP-Darmsaft, pH 7,5

Man erkennt, daß während des Fällungsvorgangs übersättigte Lösungen entstehen. Eine massive Abnahme der Konzentration, begleitet von gleichzeitig in Erscheinung tretenden Niederschlägen, findet bei 0,1 %ig salzsauer gelöstem Ketoconazol erst dann statt, wenn ein pH-Wert von 5,7 überschritten wird. Jedoch ist auch noch nach 40 Minuten (Ende der eingezeichneten Fällungskurven) ein gewisser Übersättigungsgrad vorhanden. Deutlich erkennbar ist durch Methylcellulose eine Verzögerung der Fällung zu erreichen, wodurch sich insgesamt höhere Übersättigungsgraden erzielen lassen.

Der vorteilhafte Einfluß der Methylcellulose auf das Fällungsgeschehen wird bei polarisationsmikroskopischer Betrachtung der Niederschläge offensichtlich. Der in 1 % iger MC-Lösung entstehende Niederschlag besteht aus amorphen, sphäroiden Partikeln von nur 1 - 2 μm (Abb. 44).



Abb. 44 PM-Aufnahme von Ketoconazol, aus salzsaurer 1 %iger MC-Lösung gefällt Vergrößerung : 600 -fach

Demgegenüber ist der Niederschlag ohne Beteiligung von MC zwar ebenfalls amorph und sphäroid, jedoch insgesamt gröber (2 - 5 μm) (Abb. 45).

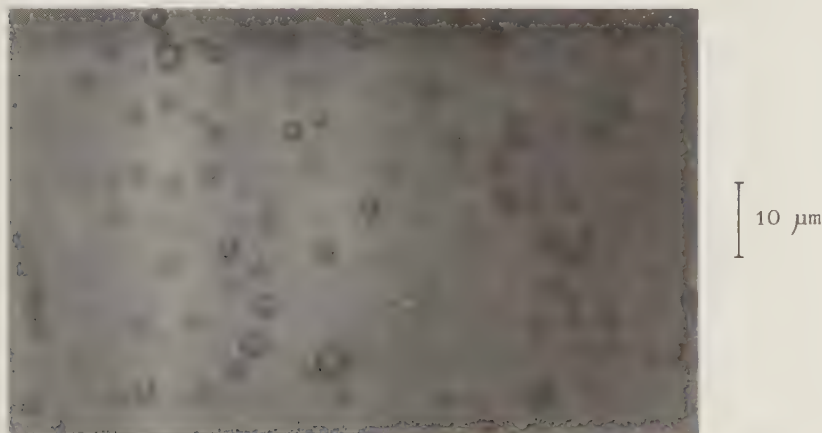


Abb. 45 PM-Aufnahme von Ketoconazol, aus salzsaurer Lösung gefällt. Vergrößerung : 600 -fach

Es wurde angenommen, daß die während der Fällung festgestellten übersättigten Zustände in einer temporären Erhöhung der Basallöslichkeit und damit der absoluten Menge an gelöster nichtdissoziierter Form begründet sind. Dieser Schluß ist deshalb naheliegend, weil beim Ketoconazol die dissoziierten Formen - zumindest wenn es sich um Hydrochloride handelt - in ihrer Löslichkeit nicht limitiert sind (siehe Seite 43) und daher auch nicht in ihrer Löslichkeit erhöht sein können.

Zur Ermittlung des Konzentrationsverlaufs der nichtdissoziierten Form während der Fällung kann die Gleichung 9 (siehe Seite 47) herangezogen werden. Dazu wird sie nach Einsetzen der beobachteten Konzentration S sowie der pK_s -Werte für die jeweils geltenden pH-Werte nach S_0 aufgelöst.

Abb. 46 verdeutlicht, wie die Konzentration der nichtdissoziierten Form während der Fällung - hier am Beispiel der Fällung aus MC-haltiger Lösung - ansteigt.

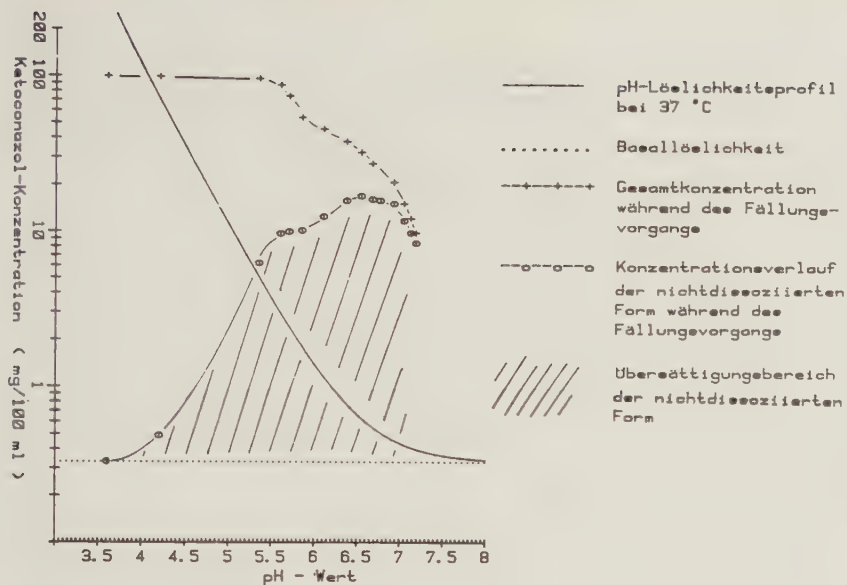


Abb. 46 Zusammenhang zwischen Gesamtkonzentration und Konzentration der nichtdissoziierten Form während der Fällung aus einer salzsauren 1 %igen MC-Lösung.

Es kann angenommen werden, daß die postulierte Erhöhung der Konzentration der nichtdissoziierten Form während der Fällung für die Resorption des Ketoconazols von Bedeutung ist. Dies ergibt sich auch aus der einfachen Überlegung, daß die geringe Basallöslichkeit des Ketoconazols von 0,33 mg/100 ml, welche umgerechnet auch durch die Konzentrationsangabe 3,3 µg/ml bezeichnet werden kann, nicht in der Lage wäre, durch den Mechanismus der passiven Diffusion durch die Darmwand Plasmaspiegel zu erzeugen, die in vielen Fällen (bis zu 50 µg/ml (44)) auch deutlich höhere Konzentrationen annehmen können. Darüberhinaus kann von der Vorstellung ausgegangen werden, daß die Konzentration an sauer gelöstem Ketoconazol beim Fällungsvorgang die Konzentration an nichtdissoziierter und damit re-

sorbierbarer Form bestimmt. Diese Befunde bekräftigen die These, wonach die schwankenden Plasmaspiegel beim Ketoconazol von der Säuremenge im Magen abhängig sind.

3.5 Zusammenfassung

Durch pharmazeutisch technologische Maßnahmen, insbesondere durch Amorphisierung und Verkleinerung der Teilchengröße, kann die Löslichkeit des Ketoconazols in höheren pH-Bereichen (> 4) günstig beeinflusst werden.

Bei einem pH-Wert von 5 wiesen die einzelnen Präparationen deutliche Unterschiede bezüglich ihres Auflösungsverhaltens auf. Im Vergleich mit der Ausgangssubstanz wurden die günstigsten Resultate mit einem Ketoconazol / MC 85 : 15 - Sprühprodukt erzielt. Eine geringe Erhöhung der Löslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit konnte auch bei Einsatz von sprühvertropftem und gemahlenem Ketoconazol festgestellt werden. Diese Produkte scheiden jedoch vor allem aus Gründen physikalischer Instabilität (Rekristallisation !) für eine Verwendung als Wirkstoffpräparation in Tabletten aus.

Erhöhte Löslichkeiten in Form von übersättigten Lösungen sind beim Ketoconazol auch während der Ausfällung von salzsauer gelöstem Ketoconazol durch Anheben des pH-Wertes, beispielsweise bei Zugabe von Phosphat-Pufferlsg. mit einem pH-Wert von 7,5, zu erzielen. Diesem Vorgang dürfte - geht man von der Vorstellung aus, daß hierbei die Konzentration der nichtdissoziierten Form ansteigt - eine gewisse Bedeutung für die Resorption des Ketoconazols zukommen.

4. Entwicklung einer Tablettenrezeptur

Bei der Entwicklung von Ketoconazol-Tabletten mit verbesserten Freigabeeigenschaften mußten Überlegungen zur pharmazeutischen Qualität, wie Gewichts- bzw. Gehaltseinheitlichkeit und genügende Festigkeit der Komprimat, berücksichtigt werden. Darüberhinaus war es vordringliches Ziel, kurze Zerfallszeiten und damit eine optimale Freigabe des Wirkstoffs zu erzielen. Gegen eine problemlose Tablettierung des Ketoconazol / MC 85 : 15 - Sprühtrocknungsproduktes sprachen dessen ungünstige Pulverkennzahlen. Zur Behebung dieses Umstands könnte eine Granulation der schlecht tablettierbaren Pulvermasse vorgeschlagen werden. Jedoch bergen sowohl Feucht- als auch Trockengranulationsverfahren die Gefahr der Rekristallisation von amorphen Wirkstoffpräparationen in sich. Es wurde daher versucht, unter Auswahl geeigneter Hilfsstoffe durch Direktverpressung Komprimat mit zufriedenstellenden Eigenschaften zu gewinnen.

Als Hilfsstoffe kamen zunächst zum Einsatz :

- mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102^R)
- Lactose (-monohydrat), krist.
- hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil 200^R)
- Magnesiumstearat

Ein geeignetes Tablettenzerfallshilfsmittel (Sprengmittel) mußte in weiteren, systematischen Versuchen bezüglich Art und Menge gefunden werden.

4.1 Verpressung einer Basisrezeptur ohne Sprengmittel

Unter Verwendung der vorgeschlagenen Hilfsstoffe wurde folgende Basisrezeptur auf ihre Verpreßbarkeit überprüft :

Ketoconazol/MC A 15 85:15-Sprühprodukt	58,8 %	235,2 mg
(= Ketoconazol)	(50,0 %	200,0 mg)
(= MC A 15)	(8,8 %	35,2 mg)
Aerosil 200 ^R	1,0 %	4,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 %	2,0 mg
Avicel PH 102 ^R	15,0 %	60,0 mg
Lactose (-monohydrat), krist.	ad 100,0 %	ad 400,0 mg

Die Pulverkennzahlen dieser Rezeptur lauteten :

Böschungswinkel : 55°

Schüttdichte : 0,41 g/ml

Als Tablettenmaschine diente eine mit DMS und induktivem Weg-aufnehmer instrumentierte Fette Exacta 1 - Exzenterpresse. Der Stempeldurchmesser betrug 12 mm, das Sollgewicht der Tablette sollte 400 mg sein. Angesichts der kleinen Ansatzmenge (40 g) wurde ohne Fülltrichter unmittelbar über den Füllschuh dosiert. Als Füllschuh diente eine Spezialanfertigung, die für voluminöse, schlecht fließfähige Massen von unserem Arbeitskreis entwickelt worden war (20). Die Verpressung erfolgte bei geringer Geschwindigkeit von 5 Hub / Minute, um eine konstante

Füllung des Matrizenraums zu gewährleisten. Es wurden am Oberstempel maximale Preßkräfte von durchschnittlich 4 KN ermittelt. Die gewonnenen Komprimat e hatten folgende Kennzahlen :

Bruchfestigkeit (ERWEKA)	:	40 N
Gewichtseinheitlichkeit (s rel.)	:	1,2 %
Abrieb (ERWEKA), 5 Minuten	:	0,4 %
Zerfallszeit (Ph. Eur. III)	:	> 15 min

Es zeigte sich, daß die sprengmittelfreie Basisrezeptur unter den gewählten Bedingungen problemlos zu tablettieren ist und Komprimat e mit zufriedenstellender Festigkeit und Gewichtseinheitlichkeit resultieren. Ein Zerfall der Tabletten bei Inkubation in Wasser von 37 °C fand erwartungsgemäß, infolge des Fehlens eines Sprengmittels nicht innerhalb der von Ph. Eur. III geforderten 15 min statt. Somit mußte es Ziel weiterer Entwicklungsschritte sein, schnell zerfallende Komprimat e unter Zusatz geeigneter Sprengmittel herzustellen. Hierfür kamen solche Substanzen in Frage, die bei Wasserzugabe stark quellen, jedoch wasserunlöslich sind. Sprengmittel mit starker Verkleisterungstendenz, wie z.B. Stärke oder Na-Carboxymethylstärke, schieden auf Grund des hohen Methylcellulose-Anteils in Höhe von 8,8 % in der Basisrezeptur von vornherein aus.

4.2 Auswahl geeigneter wasserunlöslicher Sprengmittel und deren Charakterisierung

Ein geeignetes Sprengmittel, das den Anforderungen im vorliegenden Problemfall gerecht werden sollte, mußte nach Möglichkeit folgende Eigenschaften besitzen :

- Wasserunlöslichkeit
- Entwicklung hoher Quelldrücke
- starkes Wasseraufnahmevermögen (Hydratationskapazität)
- hohe Wasseraufnahmegeschwindigkeit
- große Volumenexpansion
- keine Beeinträchtigung der Preßeigenschaften und der mechanischen Festigkeit der Komprimat
- für die Direktverpressung geeignete Pulverkennzahlen
- keine Wechselwirkung mit Wirk- und Hilfsstoffen

Es war zu erwarten, daß einige hochpolymere Substanzen, welche als hochaktive Sprengmittel handelsüblich sind, den genannten Kriterien z.T. gerecht werden. Diesbezüglich wurden im Weiteren vier verschiedene Sprengmitteltypen untersucht :

- Ac-Di-Sol^R (quervernetzte Na-Carboxymethylcellulose)
- Polyplasdone XL^R (quervernetztes PVP, granuliert)
- Kollidon CL^R (quervernetztes PVP, pulverförmig)
- Eudispert mv^R (Polymethacrylsäuremethylester)

4.2.1 Bestimmung von Pulverkennzahlen

Bei der Einarbeitung von Hilfsstoffen in direkt zu tablet-tierende Pulvermischungen ist - vor allem, wenn höhere pro-zentuale Anteile zum Einsatz kommen - darauf zu achten, daß diese bezüglich Korngröße, Fließeigenschaften und Schüttdichte nicht allzusehr von den übrigen Bestandteilen abweichen. Dies würde sonst u.U. zu Entmischungserscheinungen und damit zu ungenauer Dosierung führen. Durch Auswahl von mikrokristal-liner Cellulose als Trockenbindemittel war bereits bei der Konzeption der Basisrezeptur auf günstige Fließeigenschaften und eine Herabsetzung der Entmischungsgefahr abgezielt worden. Die für die einzelnen Sprengmittel ermittelten Pulverkenn-zahlen sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

	Korngrößenbereich (mikroskopisch)(μm) ^{*)}	Schüttdichte (g/ml)	Böschungswinkel ($^{\circ}$)
Ac-Di-Sol ^R	zylinderförmige Partikel Länge : 50 - 300 Breite: 10 - 30	0,49	62 ⁰
Polyplasdone ^R XL	100 - 400	0,22	56 ⁰
Kollidon Cl ^R	ca. 10	0,15	59 ⁰
Eudispert mv ^R	40 - 70	0,66	34 ⁰

Tab. 7 Pulverkennzahlen von ausgewählten Sprengmitteln

*) entsprechende mikroskopische Aufnahmen siehe Seite 111

Bei Ac-Di-Sol^R, Polyplasdone XL^R und Kollidon Cl^R handelt es sich um schlecht fließfähige Substanzen. Dieser Umstand ist beim Ac-Di-Sol^R durch die ungünstige geometrische Form der Partikel (Zylinder bzw. fibrilläre Fasern) begründet, während bei den beiden anderen Substanzen die geringe Schüttdichte für die ungünstigen Fließeigenschaften verantwortlich zu sein scheint. Dagegen weist Eudisperm mv^R infolge der Kugelform seiner Partikel und hoher Schüttdichte eine ausgezeichnete Fließfähigkeit auf.

4.2.2 Volumenexpansion bei Wasserzugabe

Es wurde angenommen, daß die bei Wassereinwirkung zu erwartende Ausdehnung des ursprünglichen Volumens im Mikroskop zu beobachten sein müßte. Derartige Untersuchungen wurden von E. NÜRNBERG (79) bereits am Beispiel verschiedener Stärke-Produkte durchgeführt. Dazu wurde Wasser seitlich in den Spalt zwischen Objektträger und Deckglas eingebracht.

Die entsprechenden polarisationsmikroskopischen Aufnahmen sind in den Abbildungen 47 - 50 dargestellt. Dabei sind die Substanzen in der oberen Hälfte der Abbildungen im befeuchteten -, in der unteren Hälfte im trockenen Zustand zu erkennen.

Anmerkung zur optischen Isotropie bzw. Anisotropie der Proben :

Es fällt auf, daß lediglich Ac-Di-Sol^R - eine partialsynthetische Substanz - anisotrop in Erscheinung tritt. Man erkennt noch die Faserstruktur des Ausgangsmaterials Cellulose. Die anderen - vollsynthetischen - Polymersubstanzen sind optisch isotrop.

100 μm

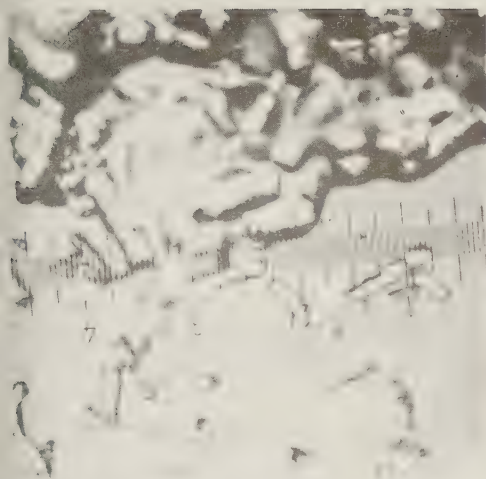


Abb. 47 Ac-Di-Sol^R

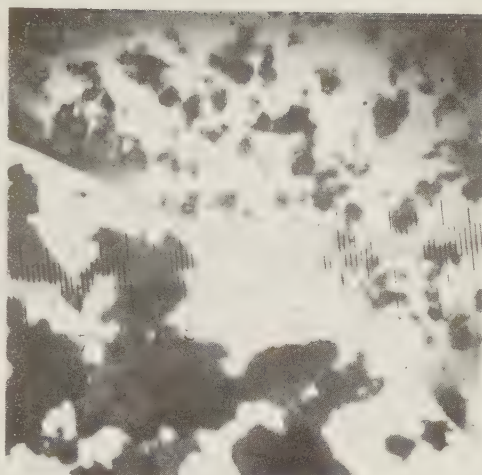


Abb. 48 Polypladone XI^R

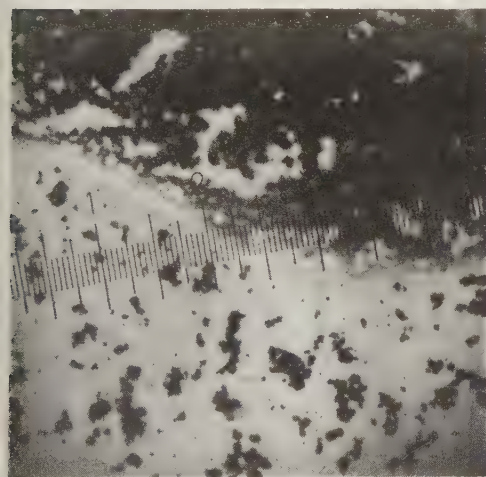


Abb. 49 Kollidon Cl^R
Vergrößerung jeweils 60 - fach

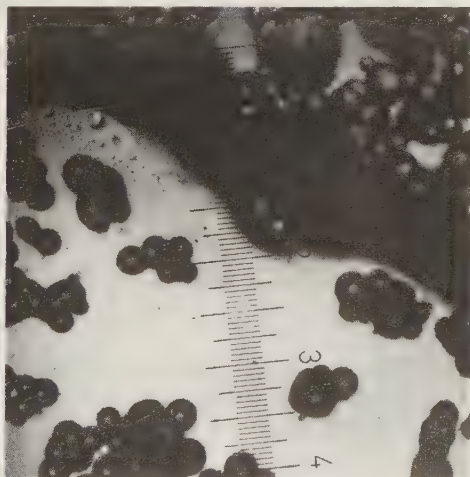


Abb. 50 Eudisperm mv^R

Es zeigte sich, daß durch mikroskopische Betrachtung lediglich
beim Ac-Di-Sol^R eine Volumenexpansion bei Wasserzutritt deut-

lich in Erscheinung tritt. Sie erfolgt innerhalb von etwa 1 Sekunde und bewirkt eine Größenzunahme der Teilchen um den Faktor ca. 5.

Polyplasdone XL^R und Kollidon CL^R liegen als Agglomerate vor, die in wäßrigem Milieu in kleinere Untereinheiten zerfallen, so daß gleichzeitig stattfindende Quellungsvorgänge optisch nur schwer verfolgt werden können.

Eudispert mv^R dehnt sich in Wasser offenbar gemäß Abb. 50 nur sehr geringfügig aus.

Die Mikroskopie erwies sich, wenngleich sie Informationen über den partikulären Aufbau der Sprengmittel vermittelte, als unzureichende Methode zu Quantifizierung der Quellungsvorgänge.

Daher wurde eine makroskopische Bestimmungsmöglichkeit entwickelt :

Diese besteht in der Beobachtung der Zunahme des Raumbedarfs eines Pulverbettes (Höhe : 0,5 cm), welches sich in einem graduierten Glaszylinder (Höhe : 5 cm, Innendurchmesser : 1,2 cm) befindet und Wasser von unten durch eine Fritte anzieht (siehe Abb. 51).

Eine andere, von E. NÜRNBERG (79) entwickelte, makroskopische Methode zur Bestimmung der Volumenexpansion besteht in der optischen Projektion des Quellungsvorgangs von Komprimaten an eine Leinwand. Dazu wird der Quellungsvorgang in einer Küvette, welche sich im Strahlengang eines Dia-Projektors befindet, vollzogen. Eine stattfindende Expansion kann an dem projizierten Bild unter Ausnutzung des Vergrößerungseffektes exakt ausgewertet werden.

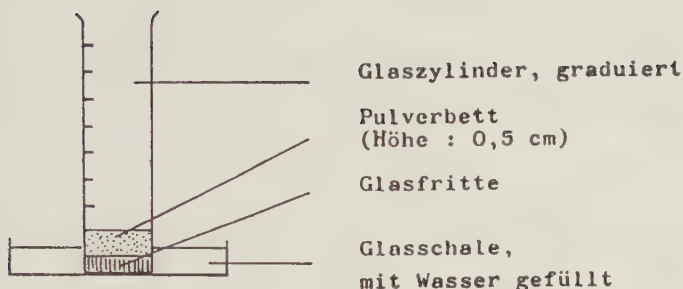


Abb. 51 Anordnung zur Bestimmung der Volumenexpansion

Diese Methode lieferte für die einzelnen Typen - bei einer Wassertemperatur von 20⁰C - folgende Resultate :

Sprengmittel	maximale Volumenexpansion	Zeitraum bis zur max. Volumenexpansion
Ac-Di-Sol ^R	440 %	4 Minuten
Polyplasdone XL ^R	60 %	40 Sekunden
Kollidon Cl ^R	60 %	2 Minuten
Eudispert ^R	20 %	1 Minute

Die deutlich größte Volumenausdehnung bei Wasserzutritt erfährt Ac-Di-Sol^R. Diese Eigenschaft könnte bei der Verhinderung der durch Methylcellulose bedingten Verkleisterungseffekte von großem Vorteil sein. Jedoch ist anzumerken, daß die Zeit, welche bis zum Erreichen der maximalen Volumenexpansion

verstreicht, beim Ac-Di-Sol^R (4 Minuten) verglichen mit den anderen Substanzen, besonders Polyplasdone XL^R (40 Sekunden), lang ist.

Für das Tablettenzerfallsgeschehen ist weiterhin der Mechanismus des Wassereintritts in die Tablette von ausschlaggebender Bedeutung. Er wird bekanntlich durch Verwendung hydrophiler Tablettenhilfsstoffe wie hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil^R) und mikrokristalline Cellulose (Avicel^R) begünstigt. Darüberhinaus bestimmt das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme durch das Sprengmittel den Zerfallsprozeß.

4.2.3 Wasseraufnahmevermögen und Wasseraufnahmegeschwindigkeit

Das Wasseraufnahmevermögen von Pulvern wird im allgemeinen mit Hilfe der ENSLIN-Apparatur bestimmt. Die ENSLIN-Zahl gibt an, wieviel Gramm Wasser von einem Gramm Pulver unter definierten Bedingungen aufgesaugt werden können (80). Eine andere Bestimmungsmethode für das Wasseraufnahmevermögen besteht darin, das Gewicht eines feuchten Sediments, welches durch Zentrifugation einer Suspension und anschließendem Dekantieren des Überstandes gewonnen wurde, mit dem Gewicht des eingesetzten trockenen Pulvers zu vergleichen. Der ermittelte Quotient beider Gewichte wird als Hydratationskapazität bezeichnet (81).

Um den Vorgang der Wasseraufnahme im vorliegenden Fall auch dynamisch bestimmen zu können, wurde eine der Enslin-Apparatur vergleichbare Anordnung auf eine elektronische Waage gestellt und die durch aufgesaugtes Wasser stattfindende Gewichtszunahme über die Zeit registriert. Eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung zeigt Abb. 52.

Der Meßvorgang wird damit begonnen, daß zunächst das Wasservorratsgefäß über das Niveau der Glasfritte gehalten wird, um diese über einen Schlauch mit Wasser zu benetzen. Sobald Wasser das Pulverbett erreicht, wird das Vorratsgefäß abgestellt, die Waage auf Null abgeglichen und eine Stoppuhr eingeschaltet.

Es wurden jeweils 5 g Sprengmittel eingesetzt. Die Temperatur des Wassers betrug 293 K (20 °C). Der zeitliche Verlauf der Wasseraufnahme ist in Abb. 53 dargestellt.

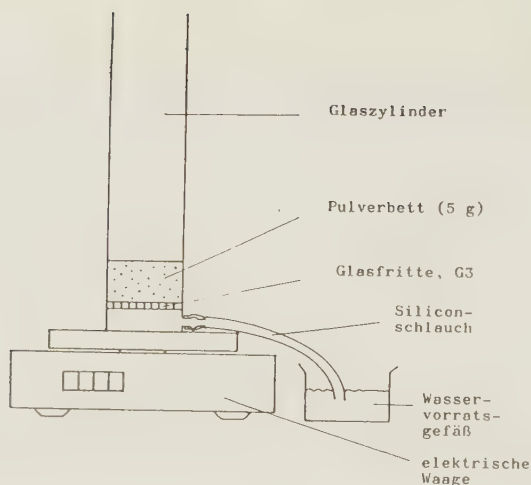


Abb. 52 Meßanordnung zur Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens und der Wasseraufnahmegeschwindigkeit von Sprengmitteln

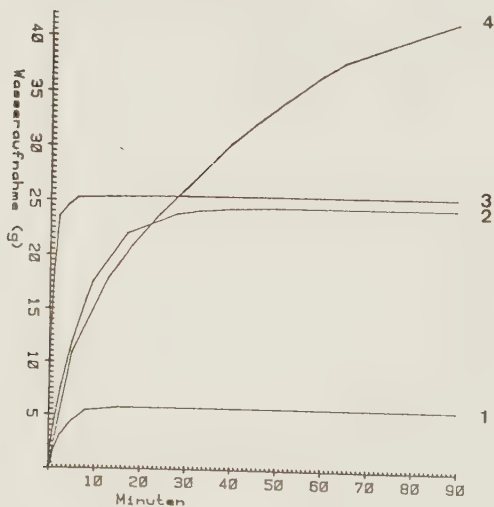


Abb. 53 Zeitlicher Verlauf der Wasseraufnahme von untersuchten Sprengmitteln

(1) = Eudispert mv^R (3) = Polyplasdone XL^R
 (2) = Kollidon Cl^R (4) = Ac-Di-Sol^R

Die ermittelten Kurven gehorchen alle der 1. Ordnung.

(Das mathematische Verfahren für die Ermittlung der 1. Ordnung ist im Anhang beschrieben.)

Tab. 8 gibt Auskunft über das jeweilige, nach dieser Methode ermittelte maximale Wasseraufnahmevermögen und die Wasseraufnahmegeschwindigkeit. Als weiterer Parameter wurde die Wassermenge berechnet, welche vom Sprengmittel innerhalb der 1. Minute, also dem kurzen Zeitraum, in dem die Tablette zerfallen sein sollte, aufgenommen wird.

Sprengmittel	max. Wasseraufnahme (g Wasser / g Pulver)	Geschwindigkeitskonstante (min^{-1} *)	g Wasser nach 1 min
Ac-Di-Sol ^R	8,70	0,033	0,28
Polyplasdone XL ^R	5,08	1,386	3,80
Kollidon CL ^R	4,88	0,141	0,51
Eudispert mv ^R	1,14	0,277	0,27

*) berechnet nach Gl. 21 Seite 193

Tab. 8

Es zeigte sich, daß bei den untersuchten Sprengmitteln die vorher ermittelte maximale Volumenexpansion und das maximale Wasseraufnahmevermögen miteinander korrelierbar sind. Verglichen mit den anderen Substanzen nimmt Polyplasdone XL^R Wasser am raschesten auf. Auffällig ist, daß Polyplasdone XL^R und Kollidon CL^R annähernd gleiche Endwerte aufweisen, aber die

Geschwindigkeitskonstanten um ca. eine Zehnerpotenz differieren. Wenn man einen Grund für das unterschiedliche Verhalten der beiden - chemisch weitgehend identischen *) - Substanzen diskutiert, so ist vor allem zu berücksichtigen, daß es sich bei Polyplasdone XL^R um ein Granulat handelt.

Außer der Volumenexpansion bei Wasserzugabe, dem Wasseraufnahmevermögen und der Wasseraufnahmegeschwindigkeit ist nach P.H. LIST (82) der Druck, den die Substanzen beim Quellungsvorgang entwickeln, ein weiterer Parameter zur Charakterisierung von Sprengmitteln.

*) Hierbei sind die durchschnittliche relative Molmasse, das Vernetzungsmittel und der Vernetzungsgrad nicht berücksichtigt.

4.2.4 Bestimmung der Quellungsdrücke

Den Sprengmitteln kommt beim Tablettenzerfall in einer ersten Phase die wesentliche Aufgabe zu, durch Entwicklung hoher Quellungsdrücke zunächst die innere Festigkeit der Tablette zu überwinden. In einer zweiten Phase kann für das weitere Fortschreiten des Desintegrationsprozesses die Volumenexpansion des Sprengmittels eine weitere Trennung der Pulverbestandteile voneinander bewirken.

Eine Bestimmung der Quellungsdrücke der reinen Sprengmittel erfolgte in Anlehnung an eine von LIST (82) vorgeschlagene Methode unter konstantem Volumen. Die Bedingung der Volumen-

konstanz konnte vom Autor durch eine massive Zylinder-Kolben-Konstruktion, welche in Verbindung mit einer Kraftkompensationswaage als Kraftaufnehmer in einen stabilen Metallrahmen eingespannt wurde, erzielt werden.

Eine ähnliche, modifizierte Anordnung wurde bei der Anfertigung dieser Arbeit konstruiert und ist im Anhang beschrieben. Die Aufzeichnung der Quelldruckkurven erfolgte über den A/D-Wandler des Prozeßrechners MINC 11 nach einem eigens für diese Zwecke erstellten Programm.

Die reinen Sprengmittel wurden auf einer Exzenterpresse unter Anwendung hoher Preßkräfte von ca. 30 kN - um eine möglichst glatte Oberfläche und eine ausreichende Festigkeit zu erzielen - zu Komprimaten mit 12 mm Durchmesser verpreßt. Anschließend wurden die Komprimaten in die Druckmeßzelle eingespannt und Wasser von 20⁰C durch eine poröse Tonscheibe zugeführt (siehe Anhang Seite 190 ff.).

Die ermittelten Quellungsdruck/Zeit-Kurven sind in Abb. 54 dargestellt.

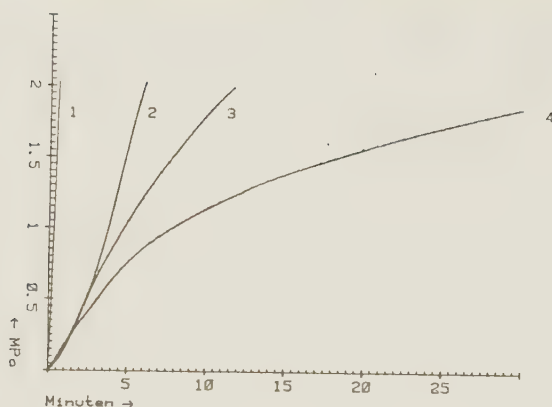


Abb. 54 Quellungsdruck/Zeit-Kurven von ausgewählten, wasserunlöslichen Sprengmitteln

- 1 = Eudispert mv^R
- 2 = Kollidon CL^R
- 3 = Ac-Di-Sol R
- 4 = Polyplasdone XL^R

Betrachtet man die für Ac-Di-Sol R , Kollidon CL^R und Eudispert mv^R ermittelten Kurven, so verhält sich die Quellungsdruckentwicklung offenbar umgekehrt zu den vorher ermittelten Größen der Volumenexpansion und des Wasseraufnahmevermögens. Davon abweichend ergibt sich für Polyplasdone XL^R , das - wie vorher nachgewiesen - die schnellste Wasseraufnahme und die zweithöchste maximale Wasseraufnahme zeigt, der am schwächsten ausgeprägte zeitliche Druckanstieg *).

*) Als Grund hierfür kann infolge der vorherigen starken Kompression nicht mehr der Granulatcharakter der Substanz angesehen werden. Hingegen ist die Annahme gerechtfertigt, daß bei Polyplasdone XL^R und Kollidon CL^R angesichts der etwa gleichen Größe der Primärteilchen eventuell unterschiedliche Vernetzungsbedingungen bei der Herstellung für die differierende Druckentwicklung verantwortlich sind.

4.2.5 Zusammenfassung

Die Bestimmung der für das Quellungsverhalten und die zerfallsfördernde Wirkung von Sprengmitteln relevanten Parameter führte bei den untersuchten Mustern zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Sieht man das Wasseraufnahmevermögen als wesentliches Kriterium für die Sprengmittelwirkung an, so erwies sich Ac-Di-Sol^R als am besten geeignet. Steht dagegen die Bedeutung der Quellungsdrücke im Vordergrund der Betrachtungen, so ergab sich für Eudispert mv^R die günstigste Prognose.

Somit konnte eine Optimierung der Zerfallszeit von Komprimaten nach der Basisrezeptur nur durch Einarbeitung der verschiedenen Sprengmittel in unterschiedlichen prozentualen Anteilen erfolgen.

4.3 Wirksamkeit der Sprengmittel in Tablettenrezepturen

Der nach Art und Menge optimale Sprengmittelzusatz für die Basisrezeptur sollte in der Weise ermittelt werden, daß die Sprengmittel unter Austausch gegen Lactose in 5, 10 und 15 %iger Konzentration zugemischt wurden.

Somit standen insgesamt 12 verschiedene Rezepturen zur Verfügung :

Basisrezeptur :

Ketoconazol/MC A 15 85:15-Sprühprodukt	58,8 %	235,2 mg
(= Ketoconazol)	(50,0 %	200,0 mg)
(= MC A 15)	(8,8 %	35,2 mg)
Aerosil 200 ^R	1,0 %	4,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 %	2,0 mg
Avicel PH 102 ^R	15,0 %	60,0 mg
Lactose (-monohydrat)	ad 100,0 %	ad 400,0 mg

Sprengmittel

Ia	Ac-Di-Sol ^R	5,0 %	20,0 mg
Ib	"	10,0 %	40,0 mg
Ic	"	15,0 %	60,0 mg
IIa	Polyplasdone XL ^R	5,0 %	20,0 mg
IIb	"	10,0 %	40,0 mg
IIc	"	15,0 %	60,0 mg
IIIa	Kollidon Cl ^R	5,0 %	20,0 mg
IIIb	"	10,0 %	40,0 mg
IIIc	"	15,0 %	60,0 mg
IVa	Eudispert mv ^R	5,0 %	20,0 mg
IVb	"	10,0 %	40,0 mg
IVc	"	15,0 %	60,0 mg

Die Pulvermischungen wurden unter den gleichen Bedingungen wie die Basisrezeptur mit 4 KN, 12 mm Stempeln und 5 Hub/min auf der Exzentermaschine verpreßt.

In einem Erlenmeyerkolben mit jeweils 100 ml Wasser von 310 K (37 °C), wurden die Zerfallszeiten der Tabletten gemäß der im DAB 7 angegebenen Methode geprüft. Diese einfache Prüfmethode erlaubte eine genauere Beobachtung des Desintegrationsprozesses als die in Ph. Eur. III vorgeschriebene Bestimmung.

Tab. 9 gibt Auskunft über die ermittelten Zerfallszeiten. Darüberhinaus sind die Bruchfestigkeiten der Chargen mit 15 % Sprengmittel angegeben.

Sprengmittel	5 %	10 %	15 %	Bruchfestigkeit der b-Chargen (ERWEKA) $\bar{x}$, n=4
Ac-Di-Sol ^R	150-180 s	100-140 s	30-60 s	45 N
Polyplasdone XL ^R	4 - 5 min	160-200 s	80-110 s	45 N
Kollidon CL ^R	4 - 5 min	180-220 s	90-130 s	40 N
Eudispert mv ^R	> 5 min	4-5 min	150-180 s	25 N

Tab. 9 Zerfallszeiten und Bruchfestigkeiten (nur b-Chargen) der hergestellten Tablettenchargen :

Die gewünschte kurze Zerfallszeit von < 1 Minute konnte lediglich mit Ac-Di-Sol^R in 15 %iger Konzentration erzielt werden. Zusätzlich ergab sich die interessante Beobachtung, daß Eudispert mv^R die Festigkeit der Tabletten herabsetzt. Insgesamt erwies sich Ac-Di-Sol^R bei der vorliegenden, durch MC am Zerfallsprozeß gehinderten Problemrezeptur als das am besten geeignete Sprengmittel. Verglichen mit den anderen Substanzen war für Ac-Di-Sol^R eine größere Volumenexpansion und ein höheres Wasseraufnahmevermögen festgestellt worden. Dagegen scheint der vergleichsweise geringere Quellungsdruck des Ac-Di-Sols^R für den Desintegrationsprozeß nicht als ausschlag-

gebende Sprengmitteleigenschaft erforderlich zu sein. Weitere Aussagen über Zusammenhänge zwischen Quellungsdruck und Zerfallszeit sollten durch eine Bestimmung der Quellungsdrücke, welche von den Sprengmitteln innerhalb einer Tablette erzeugt werden, möglich sein. Daher wurden Quellungsdruck/Zeit-Kurven von Tabletten der Chargen Ic - IVc mit Hilfe der Quellungsmeßapparatur (siehe Anhang) aufgezeichnet (siehe Abb. 55).

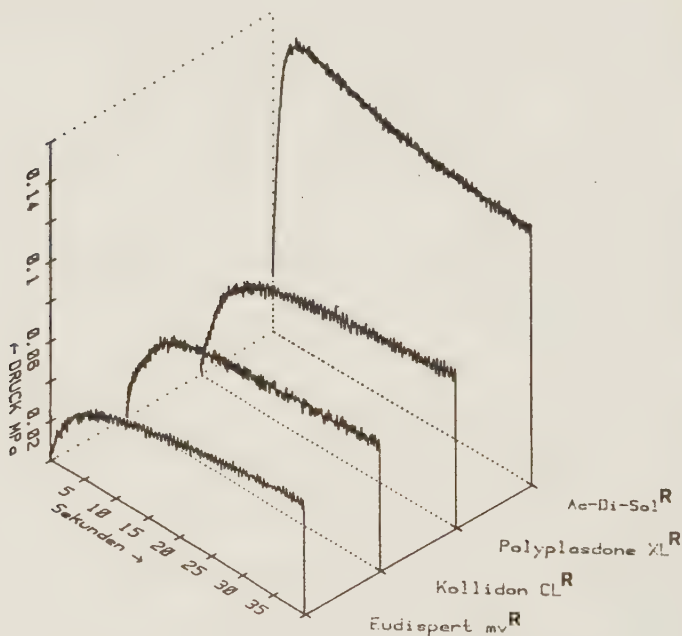


Abb. 55 Quellungsdruck/Zeit-Kurven von Ketoconazol-Tabletten mit unterschiedlichen Sprengmitteln
(Sprengmittel-Konzentration : 15 %)

Verglichen mit den bei der Quellung fester Komprimat der reinen Sprengmittel registrierten Drücken (< 2 MPa) ist die Druckentwicklung der vergleichsweise weicheren, vollständig

rezeptierten Tabletten wesentlich geringer (0,06 - 0,14 MPa). Diese Erscheinung kann dadurch erklärt werden, daß infolge eines gewissen Hohlraumanteils in der Tablette bei der Quellung auftretende Kräfte gewissermaßen ins Leere zielen und dadurch zum Teil für die Druckentwicklung in dem geschlossenen System verlorengehen. Dementsprechend weist die Tablette, welche das Sprengmittel mit der größten Volumenexpansion - nämlich Ac-Di-Sol^R - enthält, bedingt durch optimale Ausfüllung der Hohlräume, auch die ausgeprägteste Druckentwicklung auf.

Es zeigte sich, daß die Höhe der von Tabletten ausgehenden Quellungsdrücke mit den Zerfallszeiten dieser Tabletten korrelierbar sind.

Zusätzlich wurde vermutet, daß die zerfallsfördernden Eigenschaften des Ac-Di-Sols^R auf Grund des ionogenen Charakters der Substanz (Na-Salz) pH-abhängig sein könnten. Das Quellungsverhalten der bei Inkubation in saurem Medium entstehenden freien Säure der quervernetzten Carboxymethylcellulose mußte nicht mit den für das Na-Salz ermittelten Werten identisch sein. Vergleichende Bestimmungen des maximalen Wasseraufnahmevermögens, der Volumenexpansion und der Zerfallszeiten der nach Rezeptur Ic hergestellten Tabletten führten bei Verwendung von 0,1-N HCl-Lsg. zu folgenden Ergebnissen (Tab. 10) :

	max. Wasseraufnahme g Wasser / g Pulver	Volumen- expansion	Zerfallszeit (Rezeptur Ic)
Wasser	8,7	440 %	30 - 60 s
0,1-N HCl	5,4	370 %	40 - 70 s

Tab. 10

Ac-Di-Sol^R erfährt demnach in 0,1-N HCl eine Verringerung der Quellungsfähigkeit. Negative Auswirkungen auf die Zerfallszeit von Tabletten nach der Rezeptur Ic sind jedoch ohne praktische Bedeutung, zumal die Volumenexpansion des Ac-Di-Sols^R auch im sauren Milieu den anderen Sprengmitteln deutlich überlegen ist.

Auf Grund der günstigen Zerfallseigenschaften wurde Ic als optimale Rezeptur für weiterführende in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen vorgeschlagen.

4.4 Vergleichende Untersuchungen des In-vitro-Auflösungsverhaltens von Eigenpräparat und Handelspräparat

Das nach Rezeptur Ic (15 % Ac-Di-Sol^R) hergestellte Eigenpräparat mußte bezüglich seines in-vitro-Auflösungsverhaltens bei verschiedenen pH-Werten überprüft werden. Dies sollte im Vergleich mit dem Handelspräparat (Nizoral^R) geschehen. Beide Präparate wiesen den gleichen Wirkstoffgehalt von 200 mg auf, unterschieden sich jedoch im Tablettengewicht, der Zerfallszeit und der Zustandsform des Wirkstoffs (siehe Tab. 11).

	Eigenpräparat (Ic)	Handelspräparat (Nizoral ^R)
Tablettengewicht	400 mg	310 mg
Zerfallszeit	0,5 - 1 Min.	4 - 5 Min.
Zustandsform des Wirkstoffs	amorph	kristallin

Tab. 11

Die Freisetzungsprüfungen wurden unter non-sink-Bedingungen in der Paddle-Apparatur (USP XX) bei 310 K (37 °C) mit 300 ml Pufferlösung bei pH 3, 4 und 5 und einer Rührergeschwindigkeit von 50 UPM durchgeführt.

Die Zusammensetzung der Pufferlösungen ist im Anhang beschrieben. Bei den pH-Werten 4 und 5 erfolgte die Konzentrationsbestimmung durch kontinuierliche Messung der UV-Absorption bei 269 nm entsprechend der auf Seite 72 beschriebenen Methode. Aufgrund der bei pH 3 entstehenden hohen Ketoconazol-Konzentration mußten dem Inkubationsmedium entnommene Proben vor der Bestimmung zunächst verdünnt werden. Die wirkstoffbezogene Einwaage war in Abhängigkeit vom pH-Wert des Inkubationsmediums unterschiedlich, jedoch stets so hoch, daß bei der erreichten Endkonzentration das Vorhandensein ungelösten Ketoconazols gewährleistet war :

- pH 3 : 1200 mg / 100 ml
- pH 4 : 400 mg / 100 ml
- pH 5 : 200 mg / 100 ml

Eigenpräparat und Handelspräparat zeigten im Vergleich folgende Freisetzungsprofile :

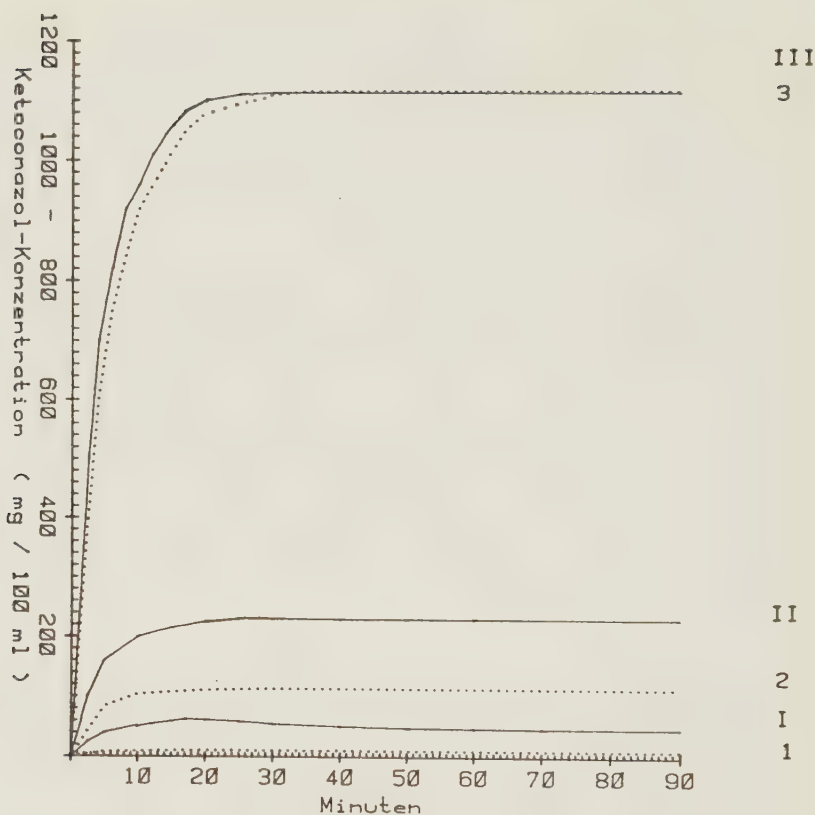


Abb. 56 Freisetzungsprofile von Ketoconazol-Tabletten

pH 5 : _____ I Eigenpräparat, 1 Handelspräparat
pH 4 : _____ II " , 2 "
pH 3 : _____ III " , 3 "

Die ermittelten Freisetzungsprofile sind - ebenso wie bei der Ausgangssubstanz und galenischen Zwischenprodukten des Wirkstoffs beobachtet - durch die pH-abhängige Löslichkeit des

Ketoconazols geprägt. Diese Beobachtung wurde auch von CARLSON et al. (52) anhand von in-vitro-Untersuchungen mit dem Ketoconazol-Handelspräparat (Nizoral^R) gemacht.

Es zeigte sich jedoch, daß mit dem nach Rezeptur Ic hergestellten Eigenpräparat bei den pH-Werten 4 und 5, also im Bereich geringer Löslichkeit des kristallinen Ketoconazols, im Vergleich zum Handelspräparat, höhere Wirkstoffkonzentrationen erzielbar sind. Die Übersättigungsraten betragen bei pH 5 das 4,9-fache, bei pH 4 das 2-fache. Demgegenüber sind die Auflösungsprofile bei pH 3, also bei guter Löslichkeit des Wirkstoffs praktisch identisch.

Auf Grund der in-vitro-Daten war zu vermuten, daß durch Ketoconazol-Tabletten mit amorphisiertem Wirkstoff und verbessertem Freigabeprofil bei pH-Werten über 4 günstige Voraussetzungen für eine Resorptionsverbesserung vorliegen.

Diese Annahme konnte nur durch vergleichende in-vivo-Untersuchungen bekräftigt werden.

5. Biopharmazeutische Untersuchungen

5.1 Betrachtungen zur Pharmakokinetik des Ketoconazols

Die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels wird über pharmakokinetische Parameter, die durch Auswertung von Plasmaspiegeln gewonnen werden, bestimmt. Die absolute Bioverfügbarkeit beschreibt das Ausmaß, mit welchem der Wirkstoff aus einer Darreichungsform im Vergleich zu einem intravenös verabreichten Standard verfügbar ist. Unter der Voraussetzung, daß kein First-Pass-Effekt vorliegt, kann aus der absoluten Bioverfügbarkeit direkt die Resorptionsquote berechnet werden. Die Resorptionsquote ist auch nach anderen Methoden, z.B. durch Messung der Totalradioaktivität markierten Wirkstoffs in den Faeces, zu bestimmen. Dabei sind - soweit von nennenswerter Bedeutung - der enterohepatische Kreislauf und der Rücktransport des Wirkstoffs aus dem Blutkompartiment durch die Membranen des Gastrointestinaltrakts in dessen Lumen zu berücksichtigen.

Beim Ketoconazol liegen Angaben zur absoluten Bioverfügbarkeit - infolge des Fehlens einer applikationsfähigen Injektionslösung - und zur Resorptionsquote bis heute nicht vor.

Immerhin kann aus den Ergebnissen bisher durchgeführter klinischer Studien, bei denen Ketoconazol-Plasmaspiegel ermittelt wurden, geschlossen werden, daß die Resorption und Bioverfügbarkeit der Substanz einer beträchtlichen Schwankungsbreite unterworfen ist.

Ein anschauliches Bild von der stark schwankenden Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Ketoconazol vermittelt unter Einbeziehung der Extremwerte eine Darstellung der mittleren Plasmaspiegelkurven von 13 Patienten nach Einnahme von 200 mg Ketoconazol (siehe Abb. 57). Diese Studie war von CANTANZARO, EINSTEIN, LEVINE et al. (7) an Coccidioidomykose-Erkrankten durchgeführt worden.

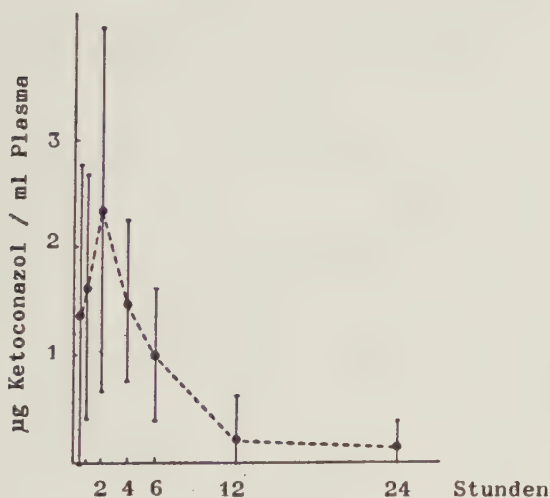


Abb. 57 Durchschnitts-Plasmaspiegel nach 200 mg Ketoconazol mit starker Streuung der Einzelwerte (n=13) (7).

Der abgebildeten Kurve ist zu entnehmen, daß 2 Stunden nach Einnahme die höchsten Plasmawerte erreicht sind. Diese betragen im Durchschnitt $2,35 \mu\text{g/ml}$, wobei jedoch die Standardabweichung mit $\pm 1,7 \mu\text{g/ml}$ sehr hoch liegt. Vergleichbare Ergebnisse lieferten auch andere Studien, bei denen Plasmakonzentrationen 2 Stunden nach der Einnahme von 200 mg Ketoconazol

zol ermittelt wurden :

1,7 ($\pm 1,1$) $\mu\text{g/ml}$, bzw. 2,75 ($\pm 1,78$) $\mu\text{g/ml}$ (44,84).

Die Elimination der Substanz verläuft biphasisch (85). Der raschen Elimination in der α -Phase ($t_{50} = 1,44\text{-}2,21$ Std.) folgt die langsamere β -Phase ($t_{50} = 6,5\text{-}9,6$ Std.), welche jedoch für die Berechnung der AUC von geringer Bedeutung ist, da sie für die Gesamtkinetik erst dann bestimmend wird, wenn die Plasmakonzentrationen geringer als $0,1 \mu\text{g/ml}$, also sehr niedrig sind.

Insgesamt ist auch die Elimination der überwiegend in der Leber - zu unwirksamen Metaboliten - abgebauten Substanz starken Schwankungen unterworfen. So wurden bei einem Kollektiv von 27 Patienten für die α -Phase Halbwertszeiten zwischen 1,3 und 11,6 Std. gefunden (84). Darüberhinaus zeigt Ketoconazol einen First-Pass-Effekt, dessen Schwellendosis beim Menschen mit durchschnittlich 60 mg angegeben wird (85).

Bei Ketoconazol kann die Bioverfügbarkeit aufgrund genereller oder aktueller Disposition durch zwei physiologische Faktoren eingeschränkt sein. Einerseits ist bei ungenügend vorhandener Magensäure die Resorption vermindert, andererseits verläuft bei starkem Metabolismus durch Leberenzyme die Elimination zu rasch.

Durch eine galenisch optimierte Arzneizubereitung wäre von den beiden nachteiligen Faktoren lediglich die Resorption günstig zu beeinflussen.

Da sich eine antifungale Therapie mit Ketoconazol in vielen Fällen über Wochen bis Monate erstrecken kann, stellt sich weiterhin die Frage, ob die Bioverfügbarkeit der Substanz nach längerer Applikation unverändert bleibt. Von einer Abnahme der Plasmaspiegel infolge Enzyminduktion wurde bei peroral appliziertem Clotrimazol berichtet (86).

Beim Ketoconazol scheint, wie in mehreren Studien festgestellt wurde, der gegenteilige Effekt, nämlich eine Erhöhung der Plasmakonzentration bis zu einem bestimmten Niveau bei fortgesetzter Einnahme, einzutreten, wobei Kumulation zumindest bei der Einnahme von nur einmal 200 mg / Tag aufgrund der pharmakokinetischen Parameter nicht anzunehmen ist. So lagen die durchschnittlichen Plasmaspitzen-Konzentrationen von Onychomykose-Patienten (87) bei einer Langzeittherapie mit 200 mg/Tag zwischen 3 und 4 µg/ml und damit höher als die Werte, welche nach erstmaliger Applikation gewonnen wurden. Da die Plasmaspiegel dann konstant blieben, wurde Enzyminduktion für Ketoconazol ausgeschlossen.

An anderer Stelle wurde gefunden, daß die nach Gabe von 200 mg ermittelte AUC bei fortgesetzter Therapie auf das Doppelte verglichen mit der erstmaligen Gabe ansteigen kann (8). Als möglicher Grund für die höher liegenden Plasmawerte im "Steady-state" wurde die Sättigung eines tiefen Kompartiments bzw. eine Änderung des Verteilungsvolumens bei fortgesetzter Einnahme diskutiert (88). Von diesen Interpretationsmöglichkeiten unberührt bleibt die Tatsache, daß die durch ungenügende Resorption bedingte Streubreite der Plasmawerte auch im

"Steady-state" erhalten bleibt.

Gegenstand eigener Untersuchungen sollte es daher sein zu überprüfen, ob die Resorption des Wirkstoffs nach Einnahme der selbst entwickelten Tabletten verbessert ist.

5.2 Plasmaspiegel und Magen-pH-Wert

Das unterschiedliche in-vitro-Freisetzungsverhalten von Tabletten mit kristallinem und solchen mit amorphem Wirkstoff konnte u.U. auf in-vivo-Verhältnisse übertragbar sein und ermutigte daher zur Durchführung von Bioverfügbarkeitsstudien.

Ein geeignetes Maß für die relative Bioverfügbarkeit ist das Verhältnis der Flächen unter den Plasmaspiegelkurven, die nach Applikation der jeweils zu vergleichenden Präparationen erhalten werden. Vereinfachend können auch durch den Vergleich der Plasmakonzentrationen zu einem bestimmten Zeitpunkt, z.B. bei der maximalen Plasmakonzentration $c(\max)$ zur Zeit $t(\max)$, Aussagen über die relative Bioverfügbarkeit getroffen werden.

Um den Nachweis zu führen, daß die in dieser Arbeit vorgeschlagene Ketoconazol-Tablette bei erhöhten pH-Werten des Magens günstigere Plasmaspiegel ergeben könnte als das Handelspräparat, kamen für geplante in-vivo-Studien prinzipiell unterschiedliche Konzeptionen in Betracht :

1. Bei Auswahl einer großen Anzahl von Individuen kann angenommen werden, daß in dem untersuchten Kollektiv erhöhte Magen-pH-Werte zu einem gewissen Prozentsatz vorkommen. Eine verbesserte Resorption durch die neue galenische Form wäre dann nachzuweisen, wenn im cross-over-Test bei den Individuen mit niedrigen Plasmawerten nach Einnahme von Tabletten mit kristallinem Wirkstoff durch Messung der gastral pH-Werte generelle Anacidität registriert wird und diese Individuen erhöhte Plasmawerte nach Einnahme der neuen galenischen Form zeigen.

2. Messung der Magen-pH-Werte eines Kollektivs und Auswahl der Individuen mit anacider Disposition.

3. Einstellung bestimmter Magen-pH-Werte vor der Tabletten-Einnahme durch Zufuhr von z.B. Pufferlösungen.

Im Rahmen dieser Arbeit kam als praktikable Methode vor allem die zuletzt genannte in Frage, da sie den Vorteil hatte, trotz einer limitierten Anzahl von Individuen Zusammenhänge zwischen Magen-pH-Wert und Resorption untersuchen zu können.

Entsprechende Studien sollten zunächst tierexperimentell an Beagle-Hunden und später auch als Humanversuch an der eigenen Person durchgeführt werden.

5.2.1 Resorptionsstudie an Beagle-Hunden

Bei Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien *) wurden orientierende tierexperimentelle Studien zur pH-abhängigen Resorption verschiedener Ketoconazol-Präparationen durchgeführt. Als Versuchstiere wurden Beagle-Hunde gewählt.

*) Die Durchführung der Tierexperimente sowie die Analytik der Plasmaproben geschah unter der Leitung von Herrn Dr. J. Heykants, Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. Der Firma Janssen Pharmaceutica sowie Herrn Dr. J. Heykants möchte ich hierfür auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Die Resorptionsstudie hatte folgenden Aufbau :

	Gewicht	applizierte Ketoconazol-Dosis
Hund 1	14,0 kg	14,3 mg / kg
Hund 2	15,5 kg	12,9 mg / kg
Hund 3	14,0 kg	14,3 mg / kg

Insgesamt hatte jeder Hund 4 Versuchsphasen zu durchlaufen :

	Zustandsform des Ketoconazols in der Tablette	eingestellter Magen-pH-Wert
Phase 1	kristallin (k)	1,5
Phase 2	amorph (a)	1,5
Phase 3	kristallin (k)	5
Phase 4	amorph (a)	5

Die Einstellung der pH-Werte wurde folgendermaßen vorgenommen:

pH 1,5 : Zufuhr von 30 ml 0,03-N HCl über Magensonde vor der Tablettenapplikation.

pH 5 : Zufuhr von 50 ml eines auf pH 5 gepufferten Orangensaftgetränks (siehe Anhang Seite 195) über Magensonde; danach Tablettenapplikation.

Blutprobenentnahme : 5 ml nach 0-0,5-1-2-4-6-8 Stunden

Da sich Hund 3 in Phase 2 und 3 erbrach, konnten seine Plasmaswerte für vergleichende Aussagen nicht herangezogen werden.

Die ermittelten Plasmaspiegelkurven von Hund 1 und 2 sind in den Abb. 58 und 59 dargestellt.

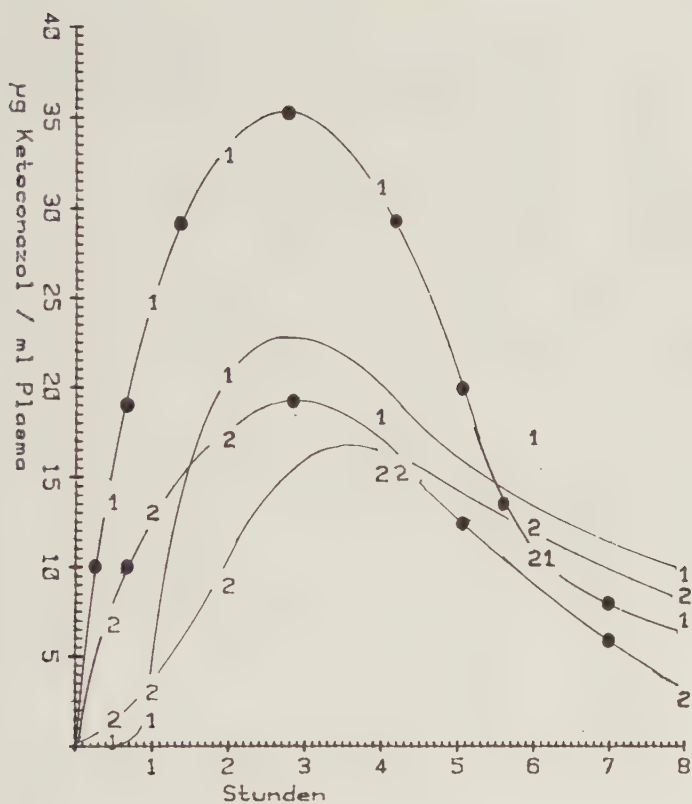


Abb. 58 Ketoconazol-Plasmaspiegelkurven bei Beagle-Hunden

Eingestellter Magen-pH-Wert : 1,5

Hund	Phase	emittelte AUC (0-8 Std.) in $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$
1 1 1	2 (a)	166,0
2 2 2	2 (a)	92,8
1 1 1	1 (k)	113,0
2 2 2	1 (k)	79,7

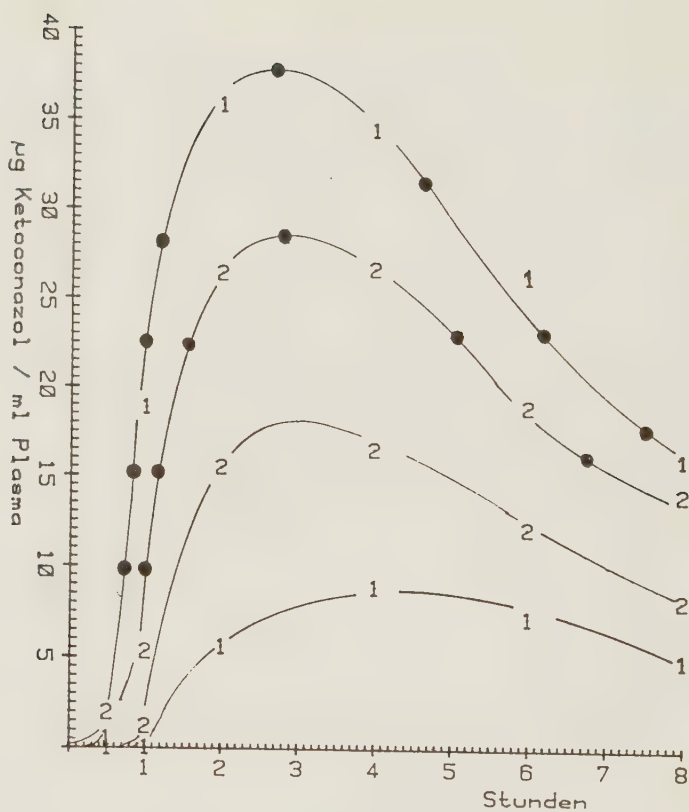


Abb. 59 Ketoconazol-Plasmaspiegelkurven bei Beagle-Hunden
Eingestellter Magen-pH-Wert : 5

Hund	Phase	ermittelte AUC (0-8 Std.) in $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$
1 1	4 (a)	205,0
2 2	4 (a)	150,0
1 1	3 (k)	45,4
2 2	3 (k)	89,6

Aus den graphischen Darstellungen der erhaltenen Plasmawerte können folgende Aussagen abgeleitet werden :

1. Die 8-Std.-Plasmawerte nach Applikation der amorphen Ketoconazol-Zubereitung liegen bei einem auf 1,5 eingestellten Magen-pH-Wert gerinfügig (11 %bzw.15 %), dagegen bei Einstellung auf pH 5 deutlich höher (167 %bzw.450 %) als die Werte nach Einnahme einer kristallinen Ketoconazol-Zubereitung.

2. Bei allen Versuchen traten die maximalen Plasmaspiegel nach ca. 3 Std. auf, wobei Ketoconazol - unter Berücksichtigung der pro Kilogramm Körpergewicht applizierten Dosis -im Plasma von Beagle-Hunden höhere Konzentrationen zu erreichen scheint als im Humanplasma.

Demnach deuteten die tierexperimentellen Ergebnisse darauf hin, daß die Resorption des Ketoconazols bei einem Magen-pH-Wert von 5 nach Einnahme einer schnell zerfallenden Tablette, welche den Arzneistoff in Form eines amorphen Sprühprodukts enthält, begünstigt ist.

Weiterhin sollte geklärt werden, ob die Befunde am Beagle-Hund auch im Humanversuch eine Bestätigung finden.

5.2.2 Humanversuch mit eingestelltem Magen-pH-Wert

In Analogie zu den Tierexperimenten wurde ein orientierender Humanversuch - an der eigenen Person - unter Einstellung

zweier verschiedener Magen-pH-Werte durchgeführt. Zusätzlich konnte bei diesem Versuch der Magen-pH-Wert nach erfolgreicher Einstellung durch eine einfache Methode bestimmt werden (siehe *) nächste Seite).

In insgesamt vier Versuchen sollte der Einfluß von 2 verschiedenen pH-Werten auf die Ketoconazol-Plasmaspiegel in Abhängigkeit von der Wirkstoffpräparation in Ketoconazol-Tabletten überprüft werden. Es wurde im "Steady-state" gemessen, um Effekte, welche durch ansteigende Plasmawerte - wie auf den Seiten 133 und 145 beschrieben - den Vergleich der Resultate untereinander nicht mehr zulassen würden, auszuschalten. Der Zustand des "Steady-states" wurde durch fortgesetzte Einnahme einer 200 mg Tablette pro Tag bereits 8 Tage vor Beginn der Versuchstage gewährleistet. Die Versuche hatten folgenden Aufbau :

1. Einnahme von 100 ml eines Getränks zur Magen-pH-Einstellung um 8 Uhr morgens auf nüchternen Magen.
 - pH 5 : auf pH 5 gepufferter Orangensaft
(Zusammensetzung siehe Anhang)
 - pH 3 : Grapefruitsaft
2. Einnahme jeweils einer 200 mg Ketoconazol-Tablette
3. Nach einer halben Stunde wiederholte Einnahme des jeweiligen pH-Getränks.
4. 40 Minuten nach Tabletteneinnahme wird der pH-Wert des Magens kontrolliert.
5. Entnahme von 10 ml Blut aus der Armvene 1 bzw. 2 Std. nach der Tabletteneinnahme
6. Spätere Bestimmung der Plasmakonzentrationen durch HPLC (siehe HPLC-Methode 1 im Anhang)

*) Zur Bestimmung der Magen-pH-Werte wurde ein weißer Baumwollfaden von 70 cm Länge in lose gewickelter Form in eine Hartgelatine-Kapsel der Größe 00 eingebracht, wobei ein Ende des Fadens durch ein in der Kapsel angebrachtes Loch herausragte. Nach dem Verschlucken der Kapsel unter gleichzeitigem Festhalten des Fadenendes entrollte sich der Faden, bis sich die Kapsel im Mageninneren befand. Nach einer Verweildauer von ca. 10 Minuten wurde der Faden anschließend wieder herausgezogen. Nach dem Bestreichen des nun vom Mageninhalt angefeuchteten Fadens mit Universalindikator konnte der Magen-pH-Wert durch Farbvergleich bestimmt werden.

Zur Einstellung eines für die Auflösung des Ketoconazols genügend sauren pH-Wertes wurde im Humanversuch ein handelsübliches Grapefruitsaftgetränk verwendet, welches einen pH-Wert von 3 aufwies. Für dessen Auswahl sprach neben geschmacklichen Gründen auch die Tatsache, daß die gleichzeitige Einnahme von sauren Fruchtsaftgetränken mit der Tablette prinzipiell als Möglichkeit zur Verbesserung der Ketoconazol-Resorption anzusehen ist.

In Abhängigkeit vom eingestellten Magen-pH-Wert und der Zustandsform des Wirkstoffs wurden gemäß Tabelle 12 folgende Plasmakonzentrationen 1 bzw. 2 Stunden nach Einnahme gefunden :

gastraler pH-Wert	Tablette mit 200 mg kristallinem Wirkstoff		Tablette mit 200 mg amorphem Wirkstoff	
	nach 1 Std. (µg/ml)	nach 2 Std. (µg/ml)	nach 1 Std. (µg/ml)	nach 2 Std. (µg/ml)
3	2,10	2,71	2,45	2,70
5	1,04	1,80	1,74	2,50

Tab. 12

Die Resultate der Studie deuteten darauf hin, daß bei einem pH-Wert von 5, also unter Bedingungen, bei denen die Auflösung des Ketoconazols nur ungenügend ist, mit amorphisiertem Wirkstoff höhere Plasmawerte zu erzielen sind als bei Einsatz von kristallinem Wirkstoff. Bei einem pH-Wert von 3 sind die Verhältnisse erwartungsgemäß annähernd gleich. Die höher liegenden 1 Std.-Werte nach Einnahme der Tablette mit amorphisiertem Ketoconazol lassen eine schnellere Invasion des Wirkstoffs aus dieser Arzneiform erkennen.

Obwohl durch die Ergebnisse der Tierexperimente und des Humanversuchs bereits deutliche Hinweise auf eine verbesserte Resorption der Eigenpräparation - insbesondere bei erhöhten Magen-pH-Werten - vorlagen, mußte geklärt werden, ob ähnlich günstige Verhältnisse auch ohne eingestellte pH-Werte des Magens nachweisbar waren. Dazu bedurfte es, wie bereits angedeutet, aus statistischen Gründen einer größeren Anzahl von Probanden.

5.3 Ketoconazol-Plasmakonzentrationen bei Patienten in der Dauertherapie

Im Verlaufe der Anfertigung dieser Arbeit wurde von der Dermatologischen Klinik (*) der Universität Erlangen/Nürnberg die Möglichkeit offeriert, das eigene Präparat im Vergleich zu

(*) Direktor : Prof. Dr. O. Hornstein
Die Planung und Durchführung der Studie geschah unter der Leitung von Prof. Dr. E. Haneke (Leitender Oberarzt).
Den beiden Herren sei auch an dieser Stelle gedankt.

Tabletten mit kristallinem Wirkstoff an einigen freiwilligen, ambulanten Patienten, welche Ketoconazol über einen längeren Zeitraum einnehmen mußten, in beschränktem Umfang zu testen.

Sämtliche Patienten nahmen während des Untersuchungszeitraums, der im längsten Fall 280 Tage betrug, 200 mg Ketoconazol pro Tag ein. Es wurden jeweils im Cross-over-Test beide galenischen Zubereitungen appliziert (siehe Tab. 13). Die Einhaltung eines exakten Schemas bezüglich der Tage, an denen Blutproben entnommen werden sollten, sowie Magen-pH-Wert-Messungen sollten den Patienten nicht zugemutet werden. Dagegen konnte gewährleistet werden, daß die Probenentnahmen stets 1 und 2 Stunden nach der Tabletteneinnahme, also im Bereich des Plasmaspiegelmaximums, erfolgten.

Die Bestimmung der Ketoconazol-Plasmakonzentration wurde wiederum durch HPLC vorgenommen (siehe HPLC-Methode 1 im Anhang). Die Resultate dieser Studie sind in Tab. 13 zusammengefaßt.

Anmerkung : die in der Tabelle mit * gekennzeichneten Werte wurden nach Einnahme von Tabletten nach Rezeptur Ic (siehe Seite 122) mit kristallinem Ketoconazol ermittelt. Die übrigen Werte für kristallinen Wirkstoff repräsentieren die Plasmakonzentrationen nach Einnahme von Nizoral^R Tabletten.

Patient	Tag der Einnahme	200 mg Tablette mit kristallinem Wirkstoff		200 mg Tablette mit amorphem Wirkstoff	
		1 Std. Wert ($\mu\text{g/ml}$)	2 Std. Wert ($\mu\text{g/ml}$)	1 Std. Wert ($\mu\text{g/ml}$)	2 Std. Wert ($\mu\text{g/ml}$)
1	1. 13. 20. 37. 61. 99. 103. 168. 219. 280.	0,39 0,15 0,50* 0,62*	3,85 2,34 2,73* 1,74*	(2,18) 1,42 2,86 2,07 3,96 ----	(2,32) 1,96 2,25 1,96 3,16 3,06
2	1. 9. 17. 48. 86.	4,05 2,77	4,29 3,57	(0,84) 3,51 3,26	(0,89) 3,45 3,39
3	1. 13. 22. 42.	3,78*	4,93*	(1,18) 2,81 5,31	(1,45) 5,49 5,48
4	1. 39. 68.	(0,62) 0,87	(0,92) 2,96	2,62	3,08
Anzahl der Werte ohne den Wert am 1. Tag ()		8 Werte	8 Werte	9 Werte	10 Werte
Mittelwert		1,64	3,30	3,09	3,33
s		1,62	1,05	1,12	1,26
s(rel)		99 %	32 %	36 %	38 %
Mittelwert aus dem 1 Std. und 2 Std. Wert		2,47		3,21	

Tab. 13

Die gefundenen Ketoconazol-Plasmakonzentrationen decken sich mit zwei Befunden , die im Falle der Einnahme von Tabletten mit kristallinem Ketoconazol bereits von mehreren Autoren beschrieben wurden (siehe Kapitel 5.1, Seite 130 - 134):

- die Werte unterliegen einer großen Streubreite
- Werte am ersten Tag der Medikation liegen Überwiegend - hier in 3 von 4 Fällen - deutlich niedriger als solche, die an weiteren Tagen festgestellt wurden.

Da insofern die Werte des ersten Tages prinzipiell mit den späteren Werten nicht vergleichbar waren, wurden sie für statistische Berechnungen weggelassen.

Wenngleich die Anzahl der Patienten und der untersuchten Blutproben relativ gering war, können dennoch Zusammenhänge zwischen der galenischen Form der Tablette und den jeweils erzielbaren Plasmakonzentrationen angedeutet werden :

- Deutlich fällt auf, daß die 1 Std.-Werte nach Einnahme von Tabletten mit amorphem Ketoconazol höher liegen. Dies läßt auf eine schnellere Invasion des Wirkstoffs schließen. Da zusätzlich die Streubreite geringer wird (vergleiche s und s_{rel}), scheint die Invasion nicht nur beschleunigt sondern auch gleichmäßiger zu sein.
- Die 2 Std.-Werte sind im Durchschnitt gleich. Jedoch muß davon ausgegangen werden, daß das Plasmaspiegelmaximum durchschnittlich zwischen der 1. und 2. Stunde liegt, wie auch von

von 15 % Methylcellulose enthalten, höhere Plasmawerte ergeben als Tabletten mit kristallinem Wirkstoff.

Unter der Voraussetzung, daß der Magen sauer (pH 1,5 bzw. 3) eingestellt wird, sind die resultierenden Plasmawerte annähernd gleich. Diese Befunde korrelieren mit den Unterschieden, welche bei der Prüfung des in-vitro-Freisetzungsverhaltens der beiden Tablettenformen gefunden wurden.

Schwieriger zu interpretieren sind die Plasmawerte, welche an vier Patienten in der Dauertherapie gemessen wurden, da hier der Magen-pH-Wert eine unbekannte Größe blieb. Dennoch kann behauptet werden, daß eine im Durchschnitt erhöhte Invasion des Ketoconazols nach Einnahme der Tabletten, welche das Sprühprodukt enthalten, stattfindet. Ebenso scheinen die durchschnittlichen Maxima der Plasmaspiegel höher zu liegen.

Somit kann gefolgert werden, daß die in dieser Arbeit entwickelten Tabletten solchen mit kristallinem Wirkstoff bezüglich der Resorption bei erhöhten Magen-pH-Werten überlegen und bei sauren pH-Verhältnissen im Magen nicht unterlegen sind. Diese Eigenschaften würden insgesamt zu einer verbesserten Therapiesicherheit führen.

6. Ketoconazol - Injektionslösungen

Ist ein Arzneistoff in Wasser so schlecht löslich, daß die zu applizierende Dosis nicht in einem begrenzten Volumen in Lösung zu bringen ist, können unterschiedliche Maßnahmen zur Erhöhung der Löslichkeit getroffen werden :

1. Verwendung von organischen Lösungsmitteln in Mischung mit Wasser
(Cosolvency, molekulardisperse Lösungsvermittlung)
2. Einsatz von - nichtionogenen - Tensiden
(Solubilisierung, kolloiddisperse Lösungsvermittlung)
3. Im Falle dissoziierbarer Arzneistoffe :
Überführung in die dissoziierte Form durch Einstellung eines bestimmten pH-Wertes.

Der limitierende Faktor bei der Konzeption solcher Injektionspräparate ist meist die Verträglichkeit.

Ziel der eigenen Bemühungen sollte es sein, unter Auswahl geeigneter Hilfsstoffe stabile 1%-ige Lösungen mit potentieller Eignung für i.v.-Injektionszwecke herzustellen.

6.1 Erhöhung der Löslichkeit durch Cosolvency

Die Auswahl der Lösungsmittel, welche - in Mischung mit Wasser - für i.v.-Präparate in Frage kommen, ist begrenzt. Sie können bzgl. ihrer toxikologischen Unbedenklichkeit in zwei Gruppen eingeteilt werden (Tab. 14) :

Gruppe I toxikologisch weitgehend unbedenklich	Gruppe II toxikologisch nicht unbedenklich
Ethanol 1,2-Propandiol	Pyrrolidon-(2) 1-Methyl-pyrrolidon-(2) Dimethylacetamid niedermolekulare Polyethylenglykole 1,2-Butandiol-1-methylether

Tab. 14

Die Lösungsmittel der Gruppe II sind vor allem aus der Patentliteratur bekannt (89,90,91). Ihre Anwendung dürfte sich überwiegend auf Veterinärarzneimittel beschränken.

Für Ketoconazol sollte die Eignung von Ethanol und 1,2-Butandiol-1-methylether (im folgenden mit BDM bez.) *) genauer untersucht werden. 1,2-Propandiol schied für weitere Betrachtungen aus, da die Löslichkeit des Ketoconazols hierin nur 0,72 g / 100 ml beträgt. Demgegenüber lösen sich (bei 23°C)

in Ethanol : 2,1 g / 100 ml ,
in BDM : 3,8 g / 100 ml .

*) Handelsbez. : Soluphor CE^R 5151, (BASF)

Da für i.v.-Präparate nicht das reine Lösungsmittel zur Anwendung kommen kann, mußte weiterhin geprüft werden, wie sich die Löslichkeit des Ketoconazols in verschiedenen Ethanol- bzw. BDM / Wasser-Gemischen verhält.

Hierzu wurden in 10 %-Schritten 10 - 90 %ige (V/V) Lösungsmittel / Wasser-Gemische hergestellt und darin die Löslichkeit des Ketoconazols bei 296 K (23 °C) nach 24-stündigem Schütteln UV-spektralphotometrisch bestimmt.

Die erhaltenen Löslichkeitskurven sind in Abb. 60 semilogarithmisch dargestellt.

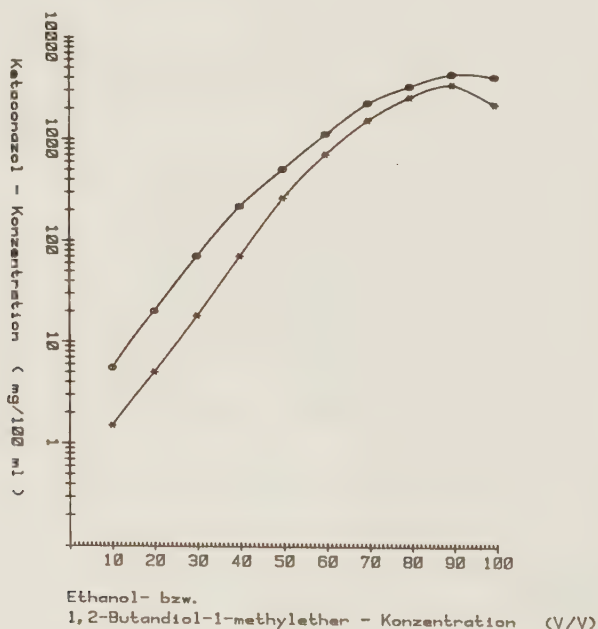


Abb. 60

Löslichkeit von Ketoconazol in

- BDM / Wasser-Gemischen
- *—*— Ethanol / Wasser-Gemischen

Es zeigte sich, daß BDM in allen Mischungsverhältnissen mit Wasser stets das bessere Auflösungsvermögen für Ketoconazol besitzt als Ethanol. Beide Lösungsmittel lösen Ketoconazol bei 90 % (V/V) am besten. Jedoch muß im Hinblick auf eine mögliche Eignung für Injektionszwecke konstatiert werden, daß die Löslichkeit des Ketoconazols bei den Lösungsmittelkonzentrationen, welche aus Gründen der Verträglichkeit nicht überschritten werden sollten (< 20 %), in beiden Fällen viel zu gering ist.

Es wurde vermutet, daß die in Ethanol- bzw. BDM / Wasser-Gemischen erhöhte Löslichkeit der nichtdissoziierten Form des Ketoconazols einen Einfluß auf die pH-abhängige Löslichkeit in diesen Systemen haben müßte. Der gegenüber rein wäßrigen Medien veränderte Verlauf von pH-Löslichkeitsprofilen einwertiger Basen war bereits von KRAMER u. FLYNN (33) am Beispiel von Polyethylenglykol 200 / Wasser-Gemischen untersucht worden.

Aus Gründen der Verträglichkeit erschien es sinnvoll, die Konzentration an organischem Lösungsmittel auf 15 % (V/V) zu begrenzen. Daher sollte die pH-abhängige Löslichkeit des Ketoconazols lediglich in 15 %igen (V/V) Ethanol- bzw. BDM / Wasser-Gemischen genauer untersucht werden. Experimentell wurde in der gleichen Weise wie bei der Bestimmung der pH-abhängigen Löslichkeit im rein wäßrigen System vorgegangen. Die erhaltenen Löslichkeitswerte sind in Abb. 61 graphisch dargestellt.

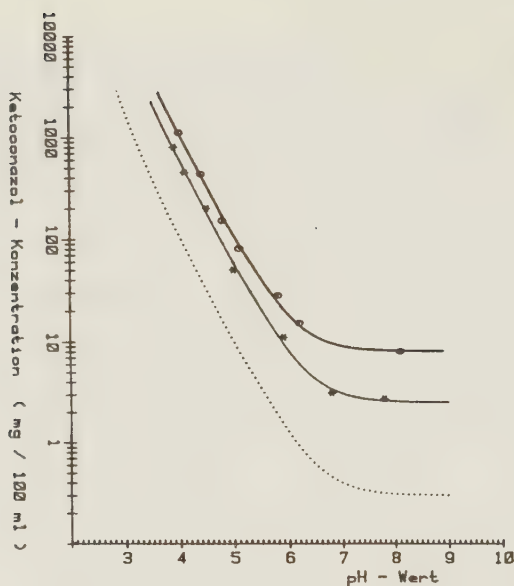


Abb. 61 pH-Löslichkeitsprofile von Ketoconazol in

- BDM / Wasser - Gemisch (15 %ig (V/V))
- *—*— Ethanol / Wasser - Gemisch (15 %ig (V/V))
- Wasser (nach Gleichung 9, Seite 47)

Die erhaltenen pH-Löslichkeitsdaten ergeben für die pH-Löslichkeitsgleichung 9 (Seite 47) folgende Funktionsparameter :

	1. pks-Wert	2.pKs-Wert	Basallöslichkeit
BDM (15 %)	6,25	2,94	9,1 mg / 100 ml
Ethanol (15 %)	6,35	2,94	2,5 mg / 100 ml

Es sei angemerkt, daß der 1. pKs-Wert in beiden Fällen gegenüber dem rein wäßrigen System ($pK_{sl} = 6,51$) leicht erniedrigt ist. Dies kann durch die zurückgedrängte Dissoziation beim Übergang von der nichtdissoziierten zur einfach dissoziierten Form in den bzgl. ihrer Polarität von reinem Wasser verschiedenen Lösungsmittelgemischen erklärt werden.

Betrachtet man die pH-Werte, bei denen folglich 1 %ige Lösungen herstellbar sind, so fällt auf, daß diese in den untersuchten Lösungsmittelsystemen mit pH 4,0 (Ethanol 15 %) bzw. 4,2 (BDM 15 %) gegenüber dem erforderlichen pH-Wert in Wasser von 3,15 nur um etwa eine Einheit höher liegen.

Ein gewisser Nachteil dieser 1 %igen Lösungen ist deren hohe Tonizität :

Ethanol 15 % (V/V) / Ketoconazol 1% - Lsg. : 2,73 Osmol / kg
BDM 15 % (V/V) / Ketoconazol 1 % - Lsg : 1,51 Osmol / kg

Es war somit nicht unbedingt davon auszugehen, daß derart konzipierte Lösungen wesentlich besser verträglich sind als die rein wäßrige Lösung mit pH 3,15. Darüberhinaus ist die Stabilität des Ketoconazols bei pH 4 gegenüber der bei pH 3,15 nicht begünstigt (siehe Kapitel 7.3). Daher wurde versucht, durch das Verfahren der Solubilisierung zu besseren Resultaten zu gelangen.

6.2 Lösungsvermittlung durch Solubilisierung

Auf ihre solubilisierenden Eigenschaften für Ketoconazol sollten zwei verschiedene Tenside geprüft werden :

- Polyoxyethyliertes Ricinusöl (Handelsbez.: Cremophor EL^R)
- Polyoxyethylierte 12-Hydroxystearinsäure

Polyoxyethyliertes Ricinusöl findet zur Solubilisierung von schwerlöslichen Arzneistoffen - z.B. bei Propanidid, Diazepam und Miconazol - in einigen Injektionspräparaten praktische Anwendung. Ein gravierender Nachteil dieser Substanz ist eine mögliche anaphylaktische Reaktion, welche mit einer Inzidenz von ca. 1 : 1000 auftritt (92,93,94,95). Für die Histaminliberation scheint weniger der Hauptbestandteil des Lösungsmittlers, die polyoxyethylierte Ricinolsäure, als vielmehr Nebenprodukte, wie z.B. polyoxyethylierte Ölsäure, verantwortlich zu sein (92). Daher war es Ziel jüngerer Forschungsarbeiten, solche Solubilisatoren für Injektabilia zu entwickeln, welche als Monosubstanz vorliegen und geringe Tendenz zur Histaminausschüttung zeigen sollten (96). Ein Beispiel hierfür ist die hydrierte polyoxyethylierte Ricinolsäure (polyoxyethylierte 12-Hydroxystearinsäure).

Zur Solubilisierung liegt eine Fülle von Literatur vor. Eine Übersicht findet sich bei SCHÖNFELD (97).

Um das Solubilisierungsvermögen der beiden Substanzen für Ketoconazol zu überprüfen, wurden wäßrige Lösungen von 2,4,6,8,10 und 12 %iger Tensid-Konzentration hergestellt. Um zu gewährleisten, daß Ketoconazol in der nichtdissoziierten Form vorliegt, wurde der pH-Wert mit einigen Tropfen 0,01-N NaOH-Lsg. auf 7 bis 8 eingestellt. Mit diesen Lösungen wurde Ketoconazol bei 296 K (23°C) bis zur Einstellung der Sättigungskonzentration 24 Stunden lang geschüttelt. Nach Abfiltration des Ungelösten erfolgte die Konzentrationsbestimmung durch UV-Spektrometrie bei 286 nm ($E_{1\%,1\text{cm}} = 29$). In der Referenzküvette des Zweistrahlphotometers befand sich die jeweilige Tensidlösung ohne Ketoconazol.

Es wurde gefunden, daß die Löslichkeit des Ketoconazols mit steigender Tensidkonzentration linear zunimmt (Abb.62). Dabei

erweist sich das Solubilisierungsvermögen des polyoxyethylier-
ten Ricinusöls als ca. doppelt so ausgeprägt wie im Falle der
polyoxyethylierten 12-Hydroxystearinsäure.

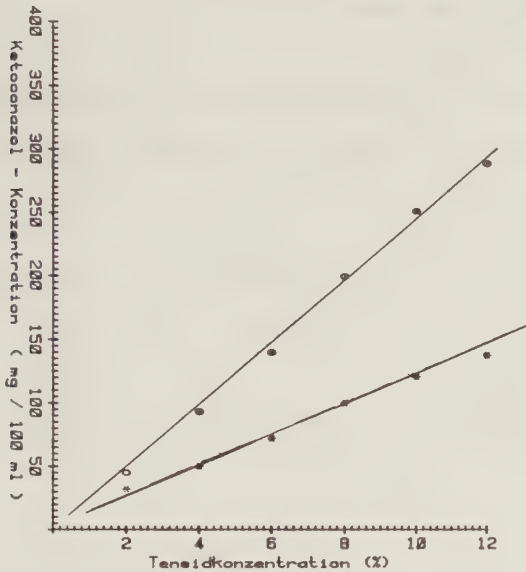


Abb. 62 Solubilisierung von Ketoconazol in Wasser (pH 7-8)
mit

- polyoxyethyliertem Ricinusöl
- *—*— polyoxyethylierter 12-Hydroxystearinsäure

In Injektionspräparaten sollte die Konzentration an Tensid
10 % nicht übersteigen. Da bei dieser Konzentration mit beiden
Substanzen 1 %ige Solubilisate des Ketoconazols nicht her-
stellbar sind, wurde - in Analogie zu den Untersuchungen zur
Lösungsvermittlung mit Ethanol und BDM - versucht, die Lös-

lichkeit durch Senkung des pH-Wertes zu erhöhen. Infolge der deutlich höheren Löslichkeit des - nichtdissoziierten - Ketoconazols in den 10 %igen Tensidlösungen, verglichen mit den 15 %igen Ethanol- bzw. BDM / Wasser-Gemischen, ergab sich hierfür eine günstige Prognose.

Die ermittelten pH-abhängigen Ketoconazol-Löslichkeitswerte in 10 %igen Lösungen des polyoxyethylierten Ricinusöls bzw. der polyoxyethylierten 12-Hydroxystearinsäure sind in Abb. 63 dargestellt.

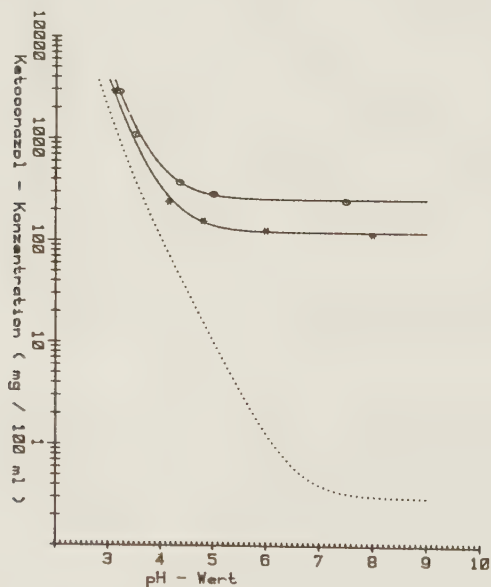


Abb. 63 pH-Löslichkeitsprofile von Ketoconazol in

..... Wasser

—o—o— einer 10 %igen wäßrigen Lsg. von
polyoxyethyliertem Ricinusöl

—*—*— polyoxyethylierter 12-Hydroxystearinsäure

Es zeigte sich, daß die gefundenen Löslichkeitsdaten durch die pH-Löslichkeitsgleichung 9 (siehe Seite 47) nicht zu interpretieren waren. Einsetzen der bei pH-Werten über 7 gemessenen Konzentrationen als Basallöslichkeit führte bei der Berechnung zu einem wesentlich höherem Anstieg der Löslichkeit als in Wirklichkeit beobachtet. Der Grund hierfür könnte u.U. in der micellaren Struktur der untersuchten Solubilisate liegen. Nach dieser Vorstellung würde solubilisiertes Ketoconazol, welches sich in der Micelle befindet, nicht am Dissoziationsgleichgewicht teilnehmen, sich jedoch zu der gemessenen Gesamtkonzentration addieren. Daher wurde für den Fall der Solubilisate folgende pH-Löslichkeitsgleichung für zweiwertige Basen vorgeschlagen :

$$S = S_0 (1 + 10^{pKs - pH} + 10^{pKs1 + pKs2 - 2 pH}) + S_m \quad \text{Gl. 16}$$

Wässrige Phase	micellare Phase
unterliegt dem Dissoziationsgleichgewicht	unterliegt nicht Dissoziationsgleichgewicht

S_m = Löslichkeit in der micellaren Phase

Die gefundenen pH-abhängigen Löslichkeitsdaten zeigten gute Übereinstimmung mit Gl. 16 unter Einbeziehung folgender Parameter :

	pKs1	pKs2	S_0	S_m
POE-Ricinusöl	6,51	2,94	0,8 mg/100 ml	252 mg/100 ml
POE-12-Hydr.st.sre	6,51	2,94	0,6 mg/100 ml	121 mg/100 ml

Es zeigte sich, daß in den untersuchten Systemen die Basallöslichkeit (0,8 bzw. 0,6 mg/100ml) gegenüber der in rein wäßrigen Systemen (0,31 mg/100ml) leicht erhöht ist. Es ist anzunehmen, daß der micellare Anteil der Ketoconazol-Konzentration über den gesamten untersuchten pH-Bereich konstant bleibt. Insgesamt ist die Löslichkeitszunahme bei Senkung des pH-Wertes vergleichsweise gering. Ketoconazol-Konzentrationen von 1 % sind in 15 %igen Lösungen der untersuchten Tenside nur bei pH-Werten unter 3,3 (POE-Ricinusöl) bzw. 3,4 (POE-12-Hydroxystearinsäure) zu erzielen. Insofern liegen die pH-Verhältnisse ungünstiger als im Falle der Ethanol- bzw. BDM / Wasser-Gemische (15 % (V/V)).

Ein Vorteil hingegen ist die geringe Ionizität der Solubilisate. Sie sind bei 1 %iger Ketoconazol-Konzentration mit 68 - 70 mOsmol hypoton und könnten durch Zugabe von entsprechenden Mengen an NaCl isotonisiert werden.

Da jedoch vor allem Gründe der Hydrolysestabilität (siehe Kapitel 7.3.2, Seite 175 ff.) gegen Lösungen mit pH-Werten von 3 bis 4 sprachen, wurde die Lyophilisation als weitere Möglichkeit zur Darstellung einer galenisch optimierten Ketoconazol-Injektionsform in Betracht gezogen.

6.3 Lyophilisation

Die Lyophilisation wird in der Pharmazie als schonendes Trocknungsverfahren zur Erhöhung der Stabilität und mitunter auch der Löslichkeit von Arzneistoffen eingesetzt. Hauptanwendungsgebiet sind die Injektabilia.

6.3.1 Herstellung

Vor dem Trocknungsvorgang muß der Arzneistoff in Wasser - u.U. bei einem bestimmten pH-Wert - aufgelöst werden. Häufig ist es nötig, zur Erzielung eines porösen, kohärenten "Pulverkuchens" Hilfsstoffe als Gerüstbildner zuzusetzen. Als solche werden Zucker (z.B. Saccharose, Lactose), Polyole (z.B. Mannitol), Aminosäuren (z.B. Glycin) oder Polymersubstanzen verwendet (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Dextran).

Um Ketoconazol aus 1 %igen wäßrigen Lösungen zu lyophilisieren, wurden jeweils 1 g Substanz und 5 g Hilfsstoff (siehe unten) in 37,6 ml 0,1-N HCl aufgelöst und anschließend mit dest. Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Diese 1 %igen Lösungen hatten einen pH-Wert von 3,15.

Als Hilfsstoffe kamen zum Einsatz :

- Mannitol
- Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17^R)
- Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer (Pluronic F 68^R)

Für die Auswahl dieser Hilfsstoffe waren verschiedene Gründe maßgebend.

Die Vorteile des Mannitols sind seine physiologische Unbedenklichkeit sowie die geringe Hygroskopizität. Von den beiden Polymersubstanzen wurde eine Verbesserung des Auflösungsverhaltens der Ketoconazol-Lyophilisate und zusätzlich eine Stabilisierung übersättigter Lösungen erwartet.

Somit wurden drei verschieden rezeptierte Lösungen (L 1, L 2, L 3) konzipiert, die zu jeweils 10 ml in 20 ml Vials abgefüllt wurden :

L 1 :	Ketoconazol	0,10 g	
	Mannitol	0,50 g	
	0,1-N HCl	3,76 ml	
	Aqua ad Inj.	ad	10,00 ml
L 2 :	Ketoconazol	0,10 g	
	Kollidon 17 ^R	0,50 g	
	0,1-N HCl	3,76 ml	
	Aqua ad Inj.	ad	10,00 ml
L 3 :	Ketoconazol	0,10 g	
	Pluronic F 68 ^R	0,50 g	
	0,1-N HCl	3,76 ml	
	Aqua ad Inj.	ad	10,00 ml

Als Gefriertrocknungsanlage diente der Labortrockner CHRIST BETA A. Es wurden jeweils Chargen von 100 ml in 10 ml-Einheiten unter folgenden Bedingungen lyophilisiert (Tab. 15) :

Einfrieren	stehend im Kühlsolebad (Ethylenglykol / Wasser 1 : 1) 30 Minuten bei 243 K (- 30 °C)
Haupttrocknung	8 Stunden Plattentemperatur : - 25 °C (anfangs) + 20 °C (am Ende) Gutstemperatur : - 40 °C (anfangs) +) : + 5 °C (am Ende) Kammervakuum : 2 - 5 Pa
Nachtrocknung	4 Stunden Plattentemperatur : + 20 °C (anfangs) + 50 °C (am Ende) Gutstemperatur : + 5 °C (anfangs) + 25 °C (am Ende) *) Kammervakuum : 1 - 2 Pa

Tab. 15

+) Bedingt durch die Sublimation liegt dieser Wert tiefer als die anfängliche Plattentemperatur.

*) Da für Vorversuchszwecke nur relativ kurz (4 Stunden) nachgetrocknet wurde, blieb die Temperaturdifferenz zwischen Gutstemperatur und Plattentemperatur am Ende des Trocknungsvorgangs vergleichsweise hoch (25 °C / 50 °C). Später wurden auch längere Nachtrocknungszeiten gewählt (siehe Seite 179).

6.3.2 Untersuchung der Lyophilisate

Die Bestimmung des Wassergehaltes der Lyophilisate erfolgte durch Thermogravimetrie :

L 1 : 2,3 % Wasser
L 2 : 4,2 % "
L 3 : 2,6 % "

Es zeigte sich, daß PVP unter den gewählten Bedingungen - infolge seiner Hygroskopizität - den höchsten Wassergehalt im Lyophilisat hinterläßt.

Auf Kristallinität wurden die gefriergetrockneten Präparate durch Röntgendiffraktometrie untersucht (Abb. 64).

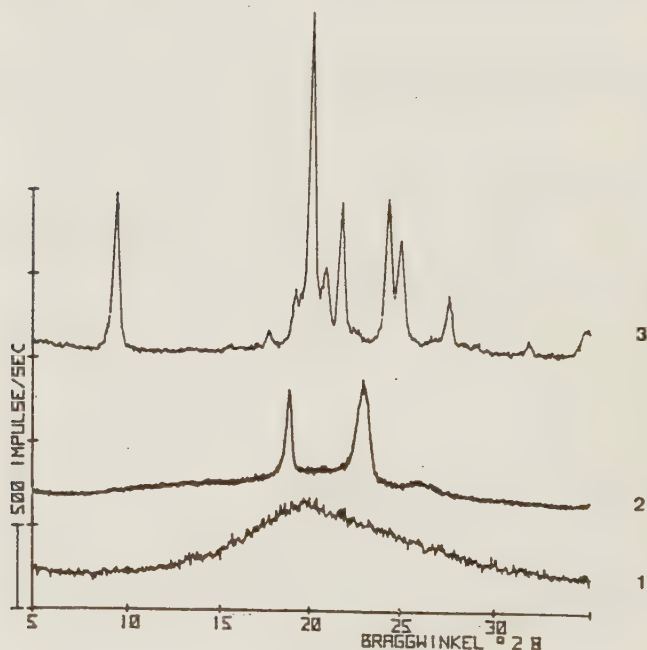


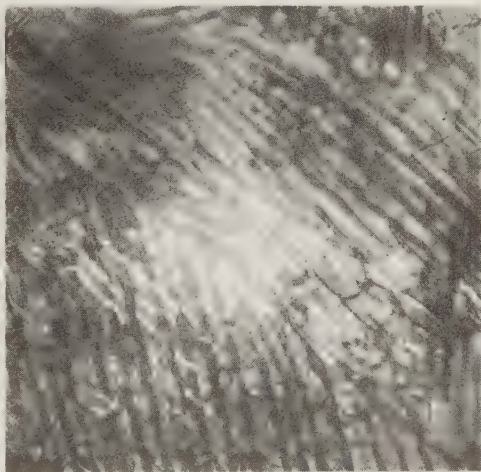
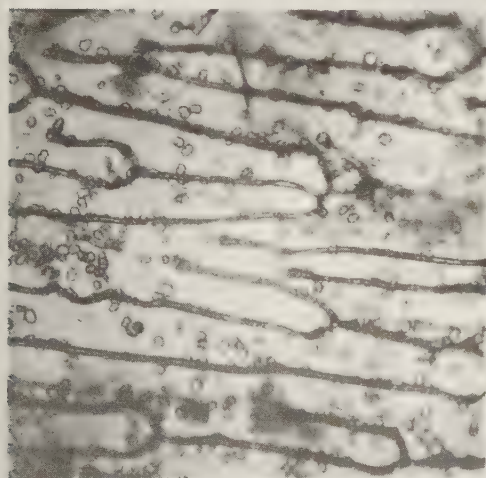
Abb. 64 Röntgendiffraktogramme von Ketoconazol-Lyophilisaten

- 1 = Rezeptur L 2 (Kollidon 17^R)
- 2 = Rezeptur L 3 (Pluronic F 68^R)
- 3 = Rezeptur L 1 (Mannitol)

In allen drei Lyophilisaten dürfte das Ketoconazol in der amorphen Form vorliegen. Die im Falle der Lyophilisate mit den Gerüstbildnern Pluronic F68^R bzw. Mannitol registrierten Rönt-

genreflexe sind offensichtlich darauf zurückzuführen, daß die Hilfsstoffe im Lyophilisat in kristalliner Form vorliegen. Diese Annahme konnte durch Vergleich mit den Röntgenspektren der reinen Ausgangssubstanzen bewiesen werden.

Über die innere Struktur der Lyophilisate geben die polarisationsmikroskopischen Aufnahmen in Abb. 65 bis Abb. 67 Aufschluß. Man erkennt deutlich, daß in allen Fällen "langgestreckte Hohlraum-Kammern" vorliegen.

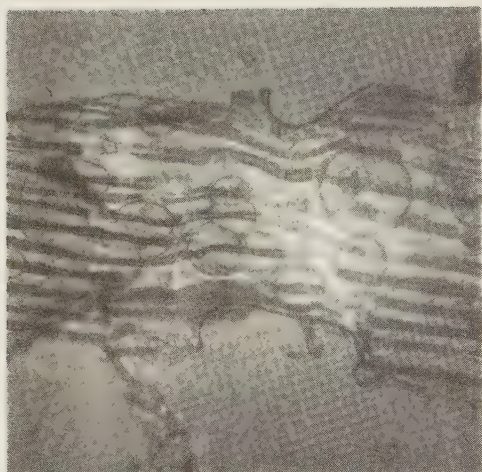


100 μm

Abb. 65 Lyophilisat mit Mannitol (L 1)

Abb. 66 Lyophilisat mit Kollidon 17^R (L 2)

Vergrößerung : 150 - fach



100 μm

Abb. 67 Lyophilisat mit Pluronic F 68^R(L 3),
Vergrößerung 150-fach

Die einzelnen Muster unterschieden sich bereits nach wenigen Tagen rein äußerlich. Während das Lyophilisat mit Mannitol rein weiß blieb, verfärbten sich die beiden anderen leicht gelblich (Kollidon 17^R) bzw. stark rötlich (Pluronic F 68^R).

Rotfärbung durch Anwesenheit von Salzsäure war bereits bei den Untersuchungen zur pH-abhängigen Löslichkeit festgestellt worden (Seite 43). Farbige Nebenprodukte entstehen beim Ketoconazol in saurem Milieu oxidativ (Kapitel 7.3.1). Die Tatsache, daß die Farbreaktion bei Anwesenheit von Mannitol ausbleibt, ist vermutlich auf Verunreinigungen der Substanz mit reduzierenden Zuckern zurückzuführen. In diesem Sinne ist Mannitol für saure Ketoconazol-Präparationen ein vorteilhafter Hilfsstoff.

Nach Zugabe von 10 ml Wasser und kräftigem Schütteln ergaben die Lyophilisate innerhalb weniger Sekunden klare Lösungen, deren pH-Wert wie bei der Ausgangslösung wiederum 3,15 betrug.

Die Untersuchung der Tonizität dieser Lösungen ergab :

L 1 (Mannitol)	:	0,322 Osmol / kg
L 2 (Kollidon 17 ^R)	:	0,065 Osmol / kg
L 3 (Pluronic F 68 ^R)	:	0,072 Osmol / kg

Während L 1 recht gut den physiologischen Verhältnissen im Plasma (0,308 Osmol) angeglichen ist (eutonisch), sind die beiden anderen Lösungen hypotonisch. Sie könnten jedoch ohne weiteres durch Zusatz von z.B. bestimmter Mengen NaCl zur Lösungsmittelampulle isotonisiert werden.

Es stellte sich die Frage, ob unter Anheben des pH-Wertes - etwa durch Verwendung von verd. Natronlauge statt Wasser als Auflösungsmedium ebenfalls klare, -übersättigte- Lösungen herstellbar sind. Solche Lösungen würden bezüglich der Kriterien Tonizität und pH-Wert verträglich zu injizieren sein.

Es wurde beobachtet, daß sich die Lyophilisate der Rezepturen L 1, L 2 und L 3 in jeweils 10 ml wäßriger 0,001-N NaOH-Lsg. (pH 11) auflösen ließen. Nach erfolgter Auflösung wurde der pH-Wert gemessen und anschließend der Zeitraum registriert, der bis zum Auftreten der ersten Trübungserscheinungen verstrich. Dabei ergaben sich folgende Resultate (Tab. 16) :

	pH - Wert	Zeitraum bis zum Auftreten der ersten Trübung
L 1 (Mannitol)	4,5	10 Minuten
L 2 (Kollidon 17 ^R)	4,4	ca. 1 Stunde
L 3 (Pluronic F68 ^R)	4,5	ca. 1,5 Stunden

Tab. 16

Auf diese Weise erzeugte übersättigte Lösungen sind durch Kollidon 17^R und Pluronic F 68^R wesentlich besser gegen Fällung zu stabilisieren als durch Mannitol. Die Tatsache, daß die Lösungen nur über einen bestimmten Zeitraum klar bleiben, spricht nicht gegen die Möglichkeit einer Applikation innerhalb dieses Zeitraums.

Unter Kombination von Auflösung, Neutralisation und Übersättigung war bereits an anderer Stelle ein Sulfamethoxazol/Trimethoprim-Injektionspräparat derart konzipiert worden, daß Trimethoprim aus wäßrig saurer Lösung lyophilisiert und anschließend mit einer alkalischen Lösung des Sulfonamids aufgelöst wird. Es wird angegeben, daß die erhaltene Lösung über mehrere Stunden klar bleibt (98).

Die pH-Werte der Lösungen liegen verglichen mit den vorher untersuchten Ethanol- bzw. BDM / Wasser-Gemischen (pH 4 - 4,2) und Solubilisaten (pH 3,3 - 3,4) etwas günstiger.

Für eine Lyophilisation des Ketoconazols in einer optimierten parenteralen Arzneiform sprachen darüberhinaus vor allem Stabilitätsgründe.

6.4 Bewertung

Die vorgeschlagenen Möglichkeiten, 1 %ige Lösungen des Ketoconazols für Injektionszwecke zu gewinnen, sind bezüglich der Kriterien :

- physiologische Unbedenklichkeit der Hilfsstoffe
- pH-Wert
- Tonizität
- chemische Stabilität

unterschiedlich zu bewerten :

Die pH-abhängige Löslichkeit des Ketoconazols ist im Falle des BDM/Wasser-Gemisches - wenngleich die physiologische Unbedenklichkeit unklar ist - gegenüber dem Ethanol/Wasser-Gemisch begünstigt. Beide Lösungen haben jedoch den Nachteil der hohen Tonizität und der geringen chemischen Stabilität. Bei den Solubilisaten ist die POE-12-Hydroxystearinsäure aufgrund geringerer Tendenz zur Anaphylaxie dem POE-Ricinusöl vorzuziehen, obwohl mit letzterem die besseren Löslichkeiten erzielt werden. Die Solubilisate können isotonisch hergestellt werden, jedoch bleibt - aufgrund niedriger pH-Werte - die chemische Instabilität.

Die Lyophilisate sind durch ihre chemische Stabilität gegenüber den als Lösung konzipierten Präparationen begünstigt.

Im Falle einer Auflösung mit Wasser ist das Lyophilisat mit Mannitol als Gerüstbildner optimal, da dieser physiologisch unbedenklich ist, eutonische Lösungen entstehen und Verfärbung bereits durch den Hilfsstoff vermieden wird.

Zur Stabilisierung übersättigter Lösungen bei Auflösung der Lyophilisate mit 0,001-N NaOH-Lsg. sind Polyvinylpyrrolidon und Polyoxyethylen/Polyoxypropylen-Copolymer geeignet. Hierbei ist Polyvinylpyrrolidon vorzuziehen, da über dessen physiologisches Verhalten umfangreiche Erfahrungen vorliegen.

7. Stabilität

Chemische und physikalische Stabilität der eingesetzten Wirkstoffe sowie die galenische Stabilität der Arzneiform sind wesentliche Qualitätsmerkmale. Unter der Haltbarkeit einer Arzneizubereitung versteht man einen konstanten Wirkstoffgehalt und unveränderten galenischen Zustand unter definierten Lagerungsbedingungen während eines bestimmten Zeitraums.

Von den im Rahmen dieser Arbeit neu konzipierten galenischen Zubereitungen waren spezielle Stabilitätsprobleme zu erwarten. So mußte u.A. überprüft werden, ob bei den entwickelten Tabletten eine Verringerung des optimierten Freisetungsverhaltens durch Rekristallisation der eingesetzten Wirkstoffpräparation eintrat. Im Hinblick auf die Haltbarkeit parenteraler Arzneiformen interessierte die chemische Stabilität des Ketoconazols.

7.1 Physikalische Stabilität des Ketoconazol - MC 85 : 15 - Sprühproduktes : Prüfung auf Rekristallisation

Das Ketoconazol / MC 85 : 15 - Sprühprodukt wurde direkt nach Herstellung sowie nach Lagerung in einem dunklen, verschlossenen Schraubgefäß bei Raumtemperatur auf Kristallinität überprüft. Der gesamte Beobachtungszeitraum betrug 2 Jahre und 4 Monate. Als Bestimmungsmethoden wurden die DTA (Abb. 68) und die Röntgendiffraktometrie (Abb. 69) gewählt.

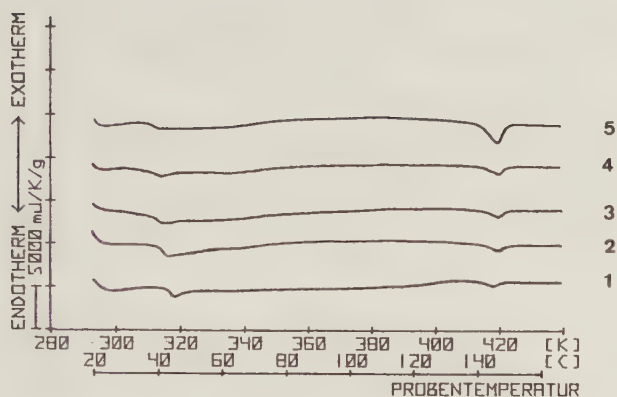


Abb. 68 DTA-Kurven von gelagertem Ketoconazol - MC 85 : 15 - Sprühprodukt , Aufheizrate : 5 K / min

- 1 = nach Herstellung
- 2 = nach 6 Wochen
- 3 = nach 3 Monaten
- 4 = nach einem Jahr
- 5 = nach zwei Jahren und 4 Monaten

Die DTA-Kurven des Sprühproduktes ließen stets zwei schwache endotherme Signale erkennen. Bei der im Bereich von 315 - 319K (42 - 46 °C) registrierten Auslenkung handelt es sich wahrscheinlich - in Analogie zu den bei schmelzerstarrem Ketoconazol beschriebenen Beobachtungen (Kapitel 2.1.2, Seite 24 ff.) - um die Erweichung der festen, amorphen Substanz. Dies ändert jedoch erstaunlicherweise nichts an der Tatsache, daß das Sprühprodukt aus dem Probenauffangefäß und dem Zyklon der Sprühtrocknungsapparatur in pulverförmiger, nicht klebender Form zu gewinnen ist, obwohl es während des Trocknungsprozesses zumindest im Zyklon Temperaturen über der Er-

weichungstemperatur ausgesetzt war.

Der Schmelzpeak des kristallinen Ketoconazols liegt bei 418 - 419,4 K (145 - 146,4 °C). Als Maß für die Kristallinität diente dessen Schmelzenthalpie.

Bezugsgröße für 100 %ige Kristallinität war der 85 %ige Anteil der Schmelzenthalpie der Ausgangssubstanz (= 44,5 KJ / Mol). Dabei ergab sich folgendes zeitabhängige Rekristallisationsverhalten (Tab. 17) :

Lagerungsdauer	Schmelzenthalpie am Schmelzpeak der Ausgangssubstanz (KJ / Mol)	Kristallinität
nach Herstellung	1,23	2,8 %
6 Wochen	1,58	3,5 %
3 Monate	2,19	4,9 %
1 Jahr	2,48	5,6 %
2 Jahre, 4 Monate	5,71	12,8 %

Tab. 17

Die jeweils parallel zu den DTA-Messungen angefertigten Röntgendiffraktogramme erwiesen sich zur Beurteilung geringer kristalliner Anteile als weniger empfindlich. Diskrete Reflexe waren erst nach 2 Jahren und 4 Monaten also bei 12,8 % Kristallinität nach der DTA-Methode zu erkennen (Abb 69).

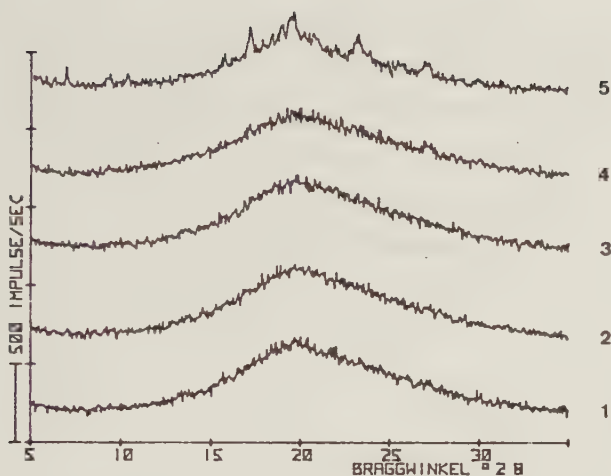


Abb. 69 Röntgendiffraktogramme von gelagertem Ketoconazol /MC 85 : 15 - Sprühprodukt

- 1 = nach Herstellung
- 2 = nach 6 Wochen
- 3 = nach 3 Monaten
- 4 = nach einem Jahr
- 5 = nach zwei Jahren und 4 Monaten

Es mußte überprüft werden ob die - wenn auch geringe - Rekristallisationstendenz des untersuchten Sprühproduktes einen negativen Einfluß auf das Freisetzungsverhalten aus den Tabletten, in denen es als Wirkstoffpräparation inkorporiert worden war, hatte.

7.2 Freisetzungsprüfung mit gelagerten Tabletten

Von Ketoconazol-Tabletten der Rezeptur 8 c wurde das Freisetzungsverhalten bei pH 4 (Phosphat-Citrat -Pufferlösung, siehe Anhang) nach einer Lagerungszeit von 2 Jahren und 1 Mo-

nat überprüft. Die Meßbedingungen waren die gleichen wie bei der Prüfungen direkt nach der Tablettenherstellung (siehe Seite 127). Als Vergleich dienten wiederum handelsübliche Nizoral^R-Tabletten.

Die erhaltenen Freisetzungprofile sind in Abb. 70 dargestellt. Sie stellen den mittleren Verlauf von jeweils drei Messungen dar.

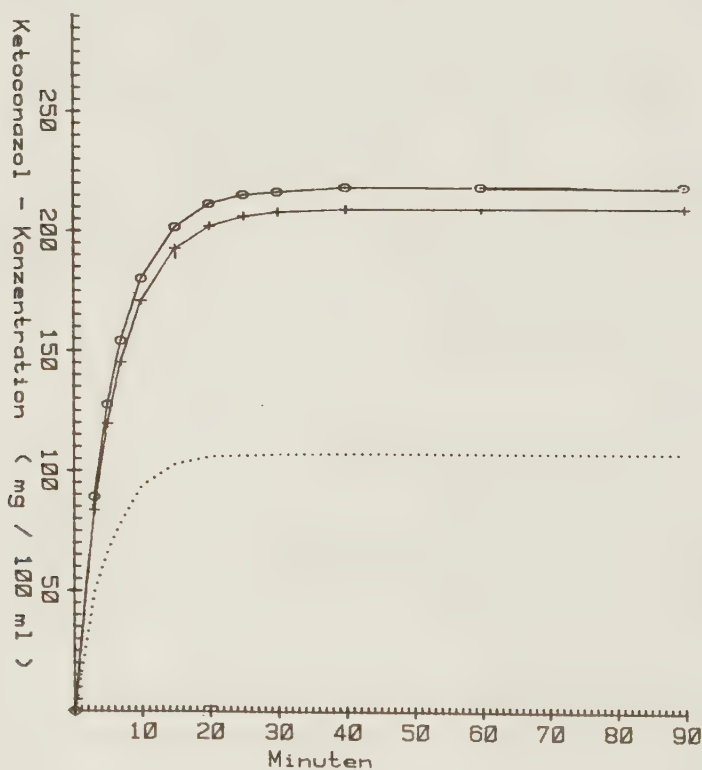


Abb. 70 Freisetzungsprofile von Ketoconazol - Tabletten bei pH 4
 —○— Rezeptur 8c nach Herstellung
 —+— Rezeptur 8c nach 2 Jahren und 1 Monat
 Handelspräparat

Es zeigte sich, daß das gegenüber dem Handelspräparat überlegene Freisetzungsverhalten der Eigenpräparation nach einem Lagerungszeitraum von zwei Jahren und einem Monat nur geringfügig nachgelassen hat. Die erreichte Sättigungskonzentration beträgt nach diesem Zeitraum noch 96 % des ursprünglich - mit frisch hergestellten Tabletten - erzielten Wertes und übersteigt die Endlöslichkeit des freigesetzten Handelspräparates auch dann noch um das 1,95-fache.

Somit wirkt sich die Zunahme der Kristallinität des Sprühprodukts von 2,8 % auf 12,8 % in zwei Jahren und vier Monaten nicht sehr gravierend auf das Freisetzungsverhalten von 100 % auf 96 % aus. Bereits früher konnte in unserem Arbeitskreis am Beispiel des Griseofulvins nachgewiesen werden, daß auch mit teilmorphen Sprühprodukten stabile Übersättigungsraten und erhöhte Resorptionsquoten zu erzielen sind (19).

7.3 Stabilität in wäßrig sauren Lösungen

Ketoconazol unterliegt in wäßrig sauren Lösungen der hydrolytischen und - bei Anwesenheit von Luftsauerstoff - der oxidativen Zersetzung.

7.3.1 Oxidation

Bei den Untersuchungen zur pH-abhängigen Löslichkeit des Ketoconazols war beobachtet worden, daß in saurem Milieu Rotfärbung auftritt. Dabei verfärben sich stark saure Lösungen intensiver als schwach saure. Innerhalb einiger Tage wandelt sich die Rotfärbung in eine gelborange Verfärbung um. Die Maxima der VIS-Spektren liegen bei 515 nm (rot) bzw. 450 nm (gelborange). Da die Lösungen mit einem Zusatz von 0,1 % Ascorbinsäure farblos blieben, wurde angenommen, daß die Verfärbung oxidativ erfolgt. Welche Oxidationsprodukte hierbei entstehen, ist nicht literaturbekannt. Es wird jedoch vermutet, daß am Piperazinring des Ketoconazols Doppelbindungen entstehen, welche in Konjugation mit der Phenoxygruppierung treten (99).

Im Rahmen eigener Versuche zur Stabilisierung des Ketoconazols in sauren Lösungen konnte nachgewiesen werden, daß Verfärbungen 1 %iger Lösungen von pH 3,15 entweder, wie erwähnt, durch Ascorbinsäurezugabe oder durch Einsatz von 0,1 % Natriummetabisulfit - unter Ausbildung einer SO_2 -Atmosphäre in verschlossenen Gefäßen -verhindert werden können.

Inertbegasung durch Einleiten von Stickstoff (10 Sekunden) dagegen verhindert die Bildung der Oxidationsprodukte nicht.

Lyophilisate können durch Verwendung von Mannitol als Gerüstbildner gegen Verfärbung stabilisiert werden.

7.3.2 Hydrolyse

Die Acetylgruppe am Piperazinring des Ketoconazols wird in Gegenwart von Wasser und Säure hydrolytisch abgespalten (Abb. 71). Dagegen erweist sich der Dioxolanring als wesentlich weniger hydrolyseempfindlich (99).

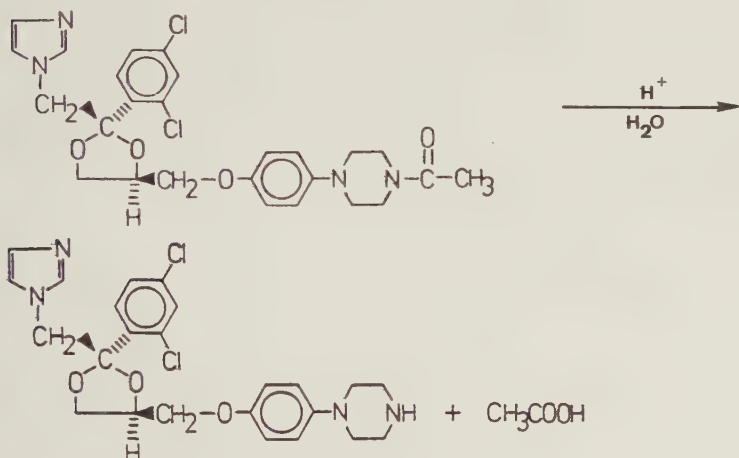


Abb. 71 Saure Hydrolyse von Ketoconazol (Desacetylierung)

Desacetyliertes Ketoconazol ist fungistatisch nicht wirksam (99).

Um genaue Aussagen über die Hydrolysestabilität in wäßrig sauren Lösungen treffen zu können, mußte die Geschwindigkeit der Desacetylierung in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Temperatur ermittelt werden. Dazu bedurfte es einer quantitativen Bestimmungsmethode für das Ausgangsprodukt und das Zersetzungsprodukt. Es wurde deshalb eine HPLC-Methode entwickelt, welche es gestattet, desacetyliertes Ketoconazol neben Keto-

conazol zu erfassen (HPLC-Methode 2 im Anhang).

Für einen Vorversuch wurde eine 1 %ige wäßrige Lösung des Ketoconazols hergestellt, deren pH-Wert mit 0,1-N HCl auf 3,15 eingestellt war. Nach 24-stündiger Lagerung bei 298 K (25 °C) konnte in dieser Lösung kein desacetyliertes Ketoconazol nachgewiesen werden. Daher wurde zur Beschleunigung der Zersetzungsreaktion 24 Stunden bei 353 K (80 °C) weitergelagert. Es zeigte sich, daß Ketoconazol unter diesen Bedingungen zu 16 % desacetyliert wird.

Die Temperaturabhängigkeit chemischer Reaktionen ist die Grundlage für Kurzzeit-Stabilitätstests (= Stress-Tests).

7.3.3 Kurzzeit-Stabilitätstest

Die Stabilität einer Arzneizubereitung bei Raumtemperatur kann unter der Voraussetzung, daß sich die Reaktionsordnung nicht ändert, durch Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten bei erhöhten Temperaturen abgeschätzt werden. Der physikalische Zusammenhang ist durch die Arrhenius-Gleichung gegeben :

$$\frac{d \ln k}{d T} = \frac{E}{R T^2}$$

k = Geschwindigkeitskonstante
A = Stoßfaktor
E = Aktivierungsenergie in
kJ * mol
R = Molare Gaskonstante
T = Absolute Temperatur

Gl. 17

Nach Integration erhält man :

$$\ln k = \ln A - \frac{E}{R T}$$

Gl. 18

Ketoconazol wurde in 0,01 %igen wäßrigen Lösungen bei den pH-Werten 1, 3 und 5 bei Temperaturen von 40, 50, 60, 70 und 80 °C der Hydrolyse unterworfen.

Die ermittelten Hydrolysegeschwindigkeitskonstanten sind in Abb. 72 im logarithmischen Maßstab gegen den reziproken Wert der absoluten Temperatur aufgetragen.

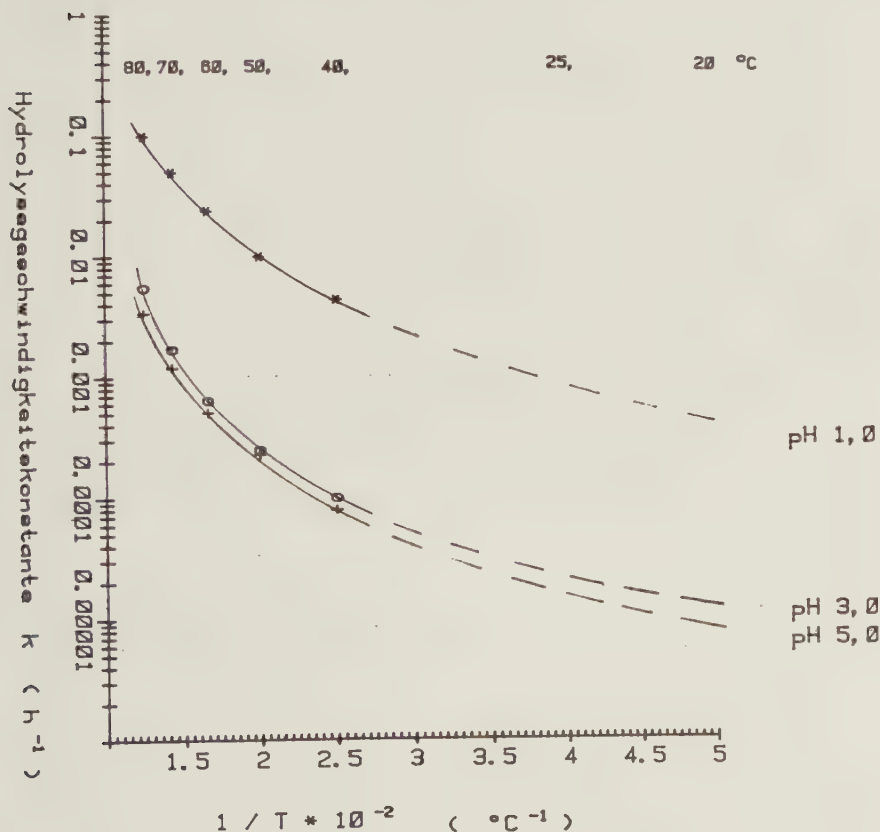


Abb. 72 "Arrhenius"- Diagramm der Hydrolyse von Ketoconazol bei den pH-Werten 1, 3 und 5

Es konnte festgestellt werden, daß die k-Werte im "Arrhenius"-Diagramm nicht auf Geraden liegen. Dieses von der Arrhenius-Gleichung abweichenden Verhalten zeigt normalerweise an, daß zwei oder mehrere Reaktionen mit unterschiedlicher Aktivierungsenergie ablaufen (80). Da es sich im vorliegenden Fall jedoch nur um eine Reaktion handelt, kann vermutet werden, daß diese sowohl mit Säurekatalyse, als auch - bei erhöhten Temperaturen - ohne Säurekatalyse mit zwei unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten verläuft.

Die (Gesamt-) Geschwindigkeitskonstanten k (h^{-1}) bei 20°C und 25°C wurden durch Extrapolation ermittelt.

	k bei 20°C (h^{-1})	k bei 25°C (h^{-1})
pH 1	$5,8 \cdot 10^{-4}$	$9,1 \cdot 10^{-4}$
pH 3	$1,1 \cdot 10^{-5}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
pH 5	$8,9 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$

Aus diesen Werten konnte der Zeitpunkt berechnet werden, an dem die Substanz noch 90 % ihres ursprünglichen Gehalts aufweisen würde. Dazu wurde folgende Beziehung herangezogen (100) :

$$t = \frac{1}{k} \ln \frac{C_0}{C}$$

t = Zeit (h)

k = Geschwindigkeitskonstante (h^{-1})

C_0 = Anfangskonzentration

C = Konzentration zum Zeitpunkt t

Gl. 19

Es ergaben sich folgende Zeiträume für die Haltbarkeit :

	20°C	25°C
pH 1	7,5 Tage	4,8 Tage
pH 3	336 Tage	198 Tage
pH 5	491 Tage	291 Tage

Demnach wäre Ketoconazol bei pH 3 unter mittleren Raumtemperaturbedingungen etwa ein Jahr zu 90 % stabil. Ein pH-Wert von ca. 3 ist jedoch erforderlich, um in rein wäßrigen Systemen 1 %ige Lösungen herzustellen. Ein Anheben des pH-Wertes, wie etwa im Falle der untersuchten Solubilisate und Ethanol- bzw. BDM-Wasser-Gemische geschehen, wirkt sich nicht sehr vorteilhaft auf die Stabilität aus. Anders könnten die Verhältnisse bei den Lyophilisaten liegen, da diesen der Reaktionspartner Wasser weitgehend entzogen wurde.

7.3.4 Stabilität von Lyophilisaten

Die Hydrolysegeschwindigkeit lyophilisierten Ketoconazols wurde in einem orientierenden Schnelltest bei 80 C am Beispiel des Mannitol-Lyophilisats (Rezeptur L 1) in Abhängigkeit von dessen Wassergehalt untersucht. Ein besonders trockenes Lyophilisat (1,2 % Wasser) wurde durch Verlängerung der Nach-trocknungsphase von 4 auf 10 Stunden erhalten. Darüberhinaus stand ein feuchteres Lyophilisat (2,3 % Wasser) sowie zum Vergleich die frisch hergestellte Ausgangslösung der Rezeptur L 1 (pH 3,15) zur Verfügung. Um die Verdunstung von Wasser zu vermeiden, erfolgte die Temperierung in geschlossenen Gefäßen. Die über einen Zeitraum von fünf Tagen registrierte Abnahme des Ketoconazol-Gehalts in den einzelnen Proben ist in Abb. 73 dargestellt.

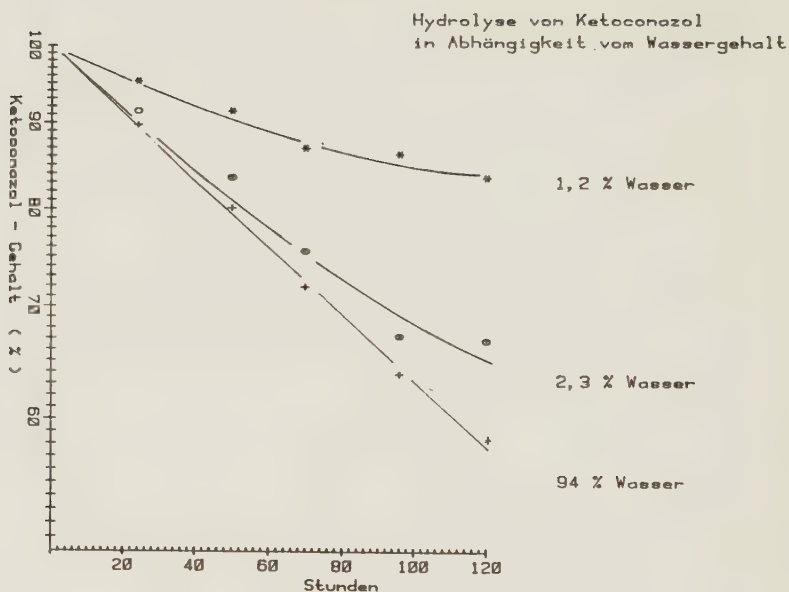


Abb. 73 Hydrolyse von Ketoconazol bei 80°C und pH 3,15
in Abhängigkeit vom Wassergehalt

Aus dem Verlauf der Kurven ist zu entnehmen, daß die Reaktionsordnung abhängig vom Wassergehalt des Systems ist. Die Abnahme des Gehalts bei dem niedrigen Wassergehalt von 1,2 % strebt, da der Reaktionspartner Wasser immer weniger zur Verfügung steht, einem Endwert zu. Dieser liegt bei ca. 86 % und damit etwas unter der für einen konstanten Wirkstoffgehalt geforderten 90 %-Grenze. Durch eine weitere Absenkung des Wassergehalts auf z.B. 1,0 % wäre diese u.U. einzuhalten.

8. Zusammenfassung

Durch das vor einigen Jahren als Tablettenpräparat eingeführte Imidazolantimykotikum Ketoconazol sind die Möglichkeiten zur medikamentösen Therapie von Pilzinfektionen entscheidend verbessert worden.

Angaben über die absolute Bioverfügbarkeit und die Resorptionsquote - letztere insbesondere in Abhängigkeit von der galenischen Zubereitung - sind m.W. nicht literaturbekannt. Von verschiedener Seite und auch in dieser Arbeit konnte festgestellt werden, daß die Plasmaspiegel nach peroraler Applikation starken Schwankungen unterworfen sind. Darin können mitunter mäßige Therapieerfolge bei der Behandlung mit Ketoconazol begründet sein.

Es wird in dieser Arbeit postuliert, daß ein Zusammenhang zwischen der Acidität des Magens und der Ketoconazol-Resorption bestehen könnte. Diese Arbeitshypothese wurde aus Untersuchungen zur Wasserlöslichkeit des Ketoconazols in Abhängigkeit vom pH-Wert hergeleitet. Während die Substanz bei pH-Werten unter 3, also unter normaciden Bedingungen, in Form der Hydrochloride sehr gut löslich ist, liegt die Basallöslichkeit mit ca. $0,3 \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ sehr niedrig, wie durch HPLC nachgewiesen werden konnte.

Zur exakten Beschreibung der pH-abhängigen Löslichkeitsverhältnisse wurde eine pH-Löslichkeitsgleichung für zweiwertige Basen herangezogen. Dem pH-Löslichkeitsprofil der Substanz ist zu entnehmen, daß bei gastralen pH-Werten über 4 mit nur

mäßiger Auflösung und damit ungünstigen Voraussetzungen für eine Resorption zu rechnen ist. Es kann angenommen werden, daß die im Magen salzsauer gelösten, dissoziierten Formen nicht zur Resorption befähigt sind. Dennoch ergaben sich aus Fällungsversuchen durch Deionisation Anhaltspunkte dafür, daß die Gesamtkonzentration an gelöstem Wirkstoff im Magen für das Ausmaß der Resorption in proximalen Darmabschnitten bestimmend sein kann.

Eine verbesserte Freigabe des Wirkstoffs aus Tabletten im Falle anacider Disposition wäre prinzipiell durch Einsatz von Ketoconazol-Salzen oder durch das gleichzeitige Einarbeiten von Ketoconazol-Base und physiologischen Säuren möglich. Dies verbietet sich jedoch aus Gründen der chemischen Stabilität, da Ketoconazol in Anwesenheit von Säuren zu Zersetzungsreaktionen neigt. Über die Zersetzung von Ketoconazol bei Einwirkung von Säuren, Wasser und Sauerstoff wurden in dieser Arbeit am Beispiel von neu entwickelten Lyophilisaten genaue Untersuchungen durchgeführt.

Angesichts dieses Sachverhaltes mußte versucht werden, die Sättigungslöslichkeit der kristallinen Ketoconazol-Base durch Überführung in den amorphen Zustand zu erhöhen.

Dieses Ziel wurde durch Sprühtrocknung, Sprühvertropfung, Mahlung und Ausfällung erreicht, wobei der Darstellung von hydrokolloidhaltigen Sprühtrocknungsprodukten besondere Bedeutung zukam.

Es wurde nämlich in diesem Zusammenhang gefunden, daß amorphes Ketoconazol bei Temperaturen über 46°C , der substanzspezi-

fischen Erweichungs- bzw. Glasumwandlungstemperatur, zur Bildung klebriger Massen neigt. Diese lassen sich im Falle der Sprühtrocknung durch Zusatz von Methylcellulose einerseits verfestigen und damit für pulvertechnologische Zwecke verwendbar machen und andererseits auch gegen Rekristallisationerscheinungen stabilisieren. Als Wirkstoffpräparation mit optimalen Auflösungseigenschaften, relativ geringer Behinderung des Tabletten-Desintegrationsprozesses und genügender physikalischer Stabilität wurde ein Ketoconazol / Methylcellulose 85 : 15-Sprühtrocknungsprodukt vorgeschlagen.

Durch genaue Charakterisierung des Quellungsverhaltens von wasserunlöslichen Tabletten Sprengmitteln wurde erkannt, daß vor allem die Volumenexpansion für den Zerfallsprozeß von hydrokolloidhaltigen Tabletten mit behinderter Desintegration von essentieller Bedeutung ist. Unter der Bedingung der Volumenkonstanz korrelierten die Quellungsdrücke vollständig rezeptierter Tabletten nicht mit denen der reinen Sprengmittel, da bei Tabletten zunächst die Hohlräume durch Quellung angefüllt werden müssen, bevor ein Quellungsdruck wirksam werden kann. Hervorragende Volumenexpansion wurde bei quervernetzter Natrium-Carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol^R) festgestellt, woraus kurze Zerfallszeiten von ca. 1 min resultierten.

Das entwickelte Tabletten-Präparat zeigt ein verbessertes in-vitro-Freigabeverhalten bei pH-Werten über 4. Durch orientierende Plasmaspiegel-Untersuchungen an Beagle-Hunden und durch

einen Eigenversuch wurden Hinweise darauf gefunden, daß die Resorption des Ketoconazols nach Einnahme schnell zerfallender Tabletten mit amorphisiertem Wirkstoff bei einem erhöhten Magen-pH-Wert von 5 im Vergleich zu Tabletten mit kristallinem Wirkstoff begünstigt ist. Dies würde bei Patienten mit anacider Disposition eine Verbesserung der Therapiesicherheit bedeuten.

In einer cross-over-Studie an vier Patienten - mit unbekanntem Magen-pH-Wert - konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Tablettenpräparationen festgestellt werden. Dieser Befund schließt jedoch die Möglichkeit einer Resorptionsverbesserung durch die neue galenische Form im Falle erhöhter gastraler pH-Werte nicht aus. Bemerkenswerterweise deuten die festgestellten Plasmakonzentrationen nach 1 Stunde darauf hin, daß die Invasion des Wirkstoffs aus der selbst entwickelten Tablette beschleunigt und gleichmäßiger ist.

Zur Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit sowie für spezielle klinische Erfordernisse sind intravenös applizierbare Ketoconazol-Zubereitungen mit akzeptabler physiologischer Verträglichkeit erwünscht.

Deren Galenik ist aufgrund der Schwerlöslichkeit des Wirkstoffs bei annähernd neutralen pH-Werten und der chemischen Instabilität von Lösungen der dissoziierten Formen außerordentlich schwierig.

Eine Verbesserung der Löslichkeitsverhältnisse durch Cosolven-
cy und Solubilisierung konnte erreicht und die resultierenden

Systeme charakterisiert werden, jedoch sind die entwickelten Injektionslösungen aus Verträglichkeits- und Stabilitätsgründen für die klinische Anwendung nicht zu empfehlen.

Daher wurden zur Stabilisierung des Ketoconazols Lyophilisate - mit unterschiedlichen Gerüstbildnern - hergestellt. Hierbei erwies sich Mannitol als physiologisch unbedenklicher Hilfsstoff als optimal, da er oxidative Veränderungen des Ketoconazols verhindert. Polyvinylpyrrolidon oder Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer stabilisieren die bei der Auflösung von sauren Ketoconazol-Lyophilisaten mit verdünnter NaOH-Lsg. entstehenden - möglicherweise injizierbaren - übersättigten Lösungen.

9. Anhang

9.1 HPLC-Methoden

Zur Bearbeitung analytischer Aufgaben wurden in dieser Arbeit 3 verschiedene HPLC-Methoden angewendet, mit denen es möglich war

1. Ketoconazol und Terconazol
2. Ketoconazol und desacetyliertes Ketoconazol
3. Ketoconazol und Miconazol

nebeneinander quantitativ zu erfassen.

Die Methoden sind jeweils so konzipiert, daß zur quantitativen Bestimmung der einen Komponente stets definierte Mengen der anderen Komponente als innerer Standard einzusetzen sind.

Die Detektion erfolgte spektralphotometrisch mit dem Einstrahl-Photometer UVICON 720-LC (Fa.Kontron). Die Förderung des Fließmittels geschah durch ALTEX Modell 110 A - Kolbenpumpen und zur Aufzeichnung und Auswertung der Chromatogramme wurde der Digitalrechner MINC 11 (Digital Equipment Co.) verwendet.

9.1.1 HPLC-Methode 1 : Trennung und quantitative Erfassung von Ketoconazol und Terconazol

Diese Methode dient der Bestimmung von Ketoconazol im Plasma und in anderen Körperflüssigkeiten.

Sie erfolgt in Anlehnung an eine bei Janssen Pharmaceutica

(Beerse, Belgien) entwickelte HPLC-Methode (101), in der bezüglich der Probenaufarbeitung verkürzten, von R. HARRIS (102) beschriebenen Version.

HPLC-Analysenbedingungen :

Säule : Hibar RT 250-4 Lichrosorb RP 18 , 10 μm
Fließmittel : Acetonitril/Wasser/Diethylamin 80 : 20 : 0,2
Durchflußrate : 2 ml / min
Detektion : 246 nm
UV-Detektor : UVICON 720 LC
injiziertes Volumen : 50 μl
Retentionszeiten : Ketoconazol : 192 Sekunden
Terconazol : 306 Sekunden

Probenaufbereitung :

Die Plasmaproben (1 ml) werden mit 1 μg Terconazol als innerem Standard versetzt. Durch Zugabe von 1 ml 0,01-N NaOH Lsg. wird der pH-Wert auf 9 angehoben. Anschließend erfolgt zweimalige Extraktion mit jeweils 3 ml einer Mischung von n-Heptan/Isoamylalkohol (95:5, V/V). Die vereinigten Extrakte werden unter Stickstoffbegasung bei 60°C zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 μl Methanol aufgenommen und davon 50 μl für die anschließende HPLC-Analytik verwendet.

Diese Methode besitzt bei einer Wiederfindungsrate von 70-80 % eine Nachweisgrenze von 0,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Bei Verwendung von 1 μg Terconazol / ml Plasma als innerem Standard gibt das Peakflächenverhältnis Ketoconazol / innerer Standard im Bereich von 0,01 - 10 direkt die Ketoconazol-Konzentrationen im Plasma in $\mu\text{g}/\text{ml}$ wieder.

Die beschriebene HPLC-Methode kann auch allgemein zur Bestimmung niedriger Ketoconazol-Konzentrationen wie z.B. für Löslichkeitsbestimmungen angewendet werden.

Ein typisches Chromatogramm zeigt Abb. 77.

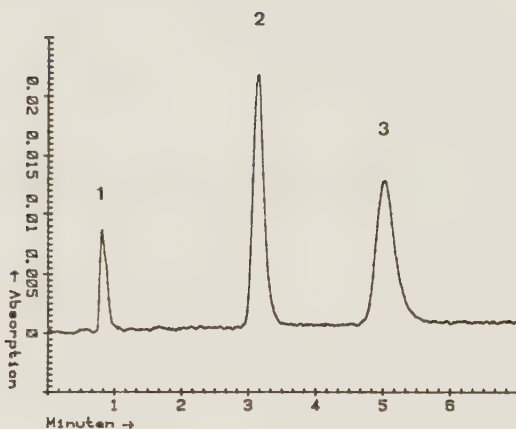


Abb. 77 HPLC - Analyse von Ketoconazol und Terconazol

Peak 1 = Lösungsmittelpeak

Peak 2 = Ketoconazol (5 µg)

Peak 3 = Terconazol (5 µg)

Peakflächenverhältnis Ketoconazol/Terconazol = 1,007

9.1.2 HPLC-Methode 2 : Trennung und quantitative Erfassung von Ketoconazol und desacetyliertem Ketoconazol

Säule : Hibar RT 250-4 Lichrosorb RP 18 , 10 µm
 Fließmittel : Methanol / Wasser / Diethylamin 80 : 20 : 0,2
 Durchflußrate : 2 ml / min
 Detektion : 246 nm
 UV-Detektor : UVICON 720 LC
 injiziertes Volumen : 50 µl
 Retentionszeiten : Ketoconazol : 176 Sekunden
 desacetyliertes Ketoconazol : 285 Sekunden

Ein typisches Chromatogramm nach Methode 2 - hier die Bestimmung von 2,5 µg desacetyliertem Ketoconazol neben 5 µg Ketoconazol - ist in Abb. 78 dargestellt.

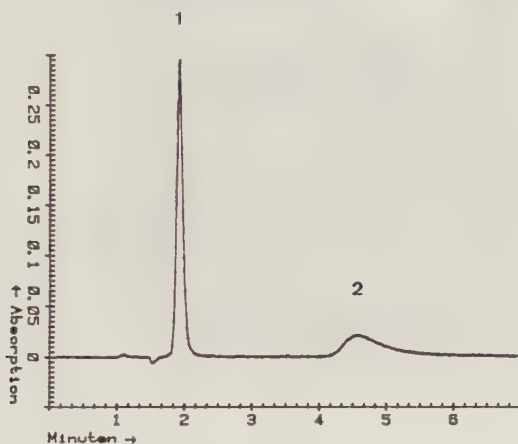


Abb. 78 HPLC - Analyse zur Erfassung von desacetyliertem Ketoconazol neben Ketoconazol

Peak 1 : Ketoconazol 5 µg

Peak 2 : desacetyliertes Ketoconazol 2,5 µg

Peakflächenverhältnis

Ketoconazol/des.Ketoconazol : 2,22

9.1.3 HPLC -Methode 3 : Trennung und quantitative Erfassung von Ketoconazol und Miconazol

Säule : Hibar RT 250-4 Lichrosorb RP 18 , 10 µm
 Fließmittel : Methanol / Wasser / Diethylamin 80 : 20 : 0,2
 Durchflußrate : 2 ml / min
 Detektion : 236 nm
 UV-Detektor : UVICON 720 LC
 injiziertes Volumen : 50 µl
 Retentionszeiten : Ketoconazol : 169 Sekunden
 Miconazol : 7,5 Minuten

Abb. 79 zeigt eine HPLC-Analyse nach Methode 3 zur Erfassung von 5 µg Ketoconazol neben 5 µg Miconazol.

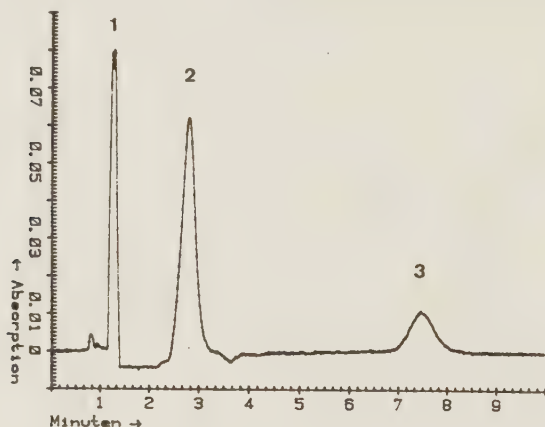


Abb. 79 HPLC - Analyse zur Erfassung von Miconazol neben Ketoconazol

Peak 1 : Lösungsmittelpeak (Wasser)

Peak 2 : Ketoconazol (5 µg)

Peak 3 : Miconazol (5 µg)

Peakflächenverhältnis Ketoconazol/Miconazol : 3,4

9.2 Beschreibung der Apparatur zur Bestimmung von Quelldrücken unter konstant gehaltenem Volumen

Die Quellungsdruckmeßapparatur (in Anlehnung an die von LIST (82) konzipierte Apparatur) besteht aus folgenden Elementen :
(siehe Abb. 80)

1. Kraftkompensationswaage (SATORIUS, Modell 3804 MP)
Wägebereich : bis 22 kg
2. Metallrahmen mit justierbarer Spindel zur Arretierung
3. Druckmeßzelle (Zylinder-Kolben-Konstruktion)

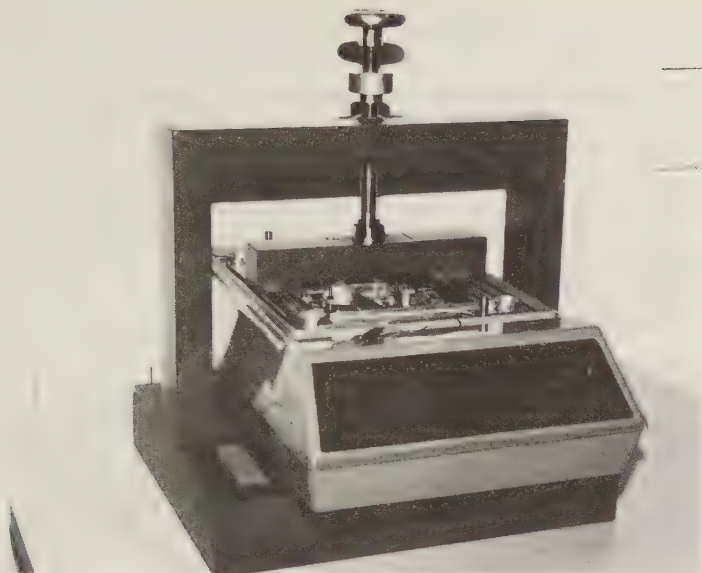


Abb. 80 Quellungsdrukmeßapparatur
für Quellungsdrukmessungen unter konstantem Volumen

Die selbst entwickelte Quellungsdrukmeßzelle ist in den
Abb. 81 (fotographisch) und Abb. 82 (gezeichnet) dargestellt.



Abb. 81 Quellungsdrukmeßzelle (Einzelteile)

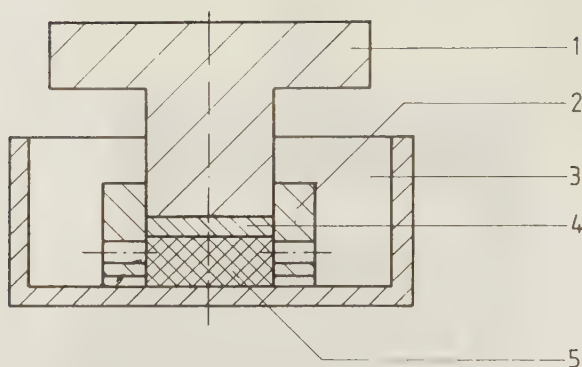


Abb. 82 Zeichnung der Quellungsdruckmeßzelle

- 1 = Stempel (V2A-Stahl)
- 2 = Zylinder mit Wassereinlaßschlitzen und -löchern (V2A-Stahl)
- 3 = Becken für Wasserzugabe (V2A-Stahl)
- 4 = Probe : quellfähiges Komprimat ($\varnothing = 12 \text{ mm}$)
- 5 = Ionfritte ($\varnothing = 12 \text{ mm}$)

Wesentliches Konstruktionselement dieser Anordnung ist die Art der Wasserzufuhr zum quellfähigen Komprimat. Diese geschieht über Wassereinlaßschlitze und -löcher unterhalb des Niveaus der Berührungsfläche von Komprimat und Ionfritte. Damit ist verhindert, daß ein Heraustreten des quellenden Komprimats über Wasserzutritts-Öffnungen stattfindet. Die Bedingung der Volumenkonstanz ist somit optimal erfüllt.

Zur Quelldruckmessung wird zunächst eine - trockene - Ionfritte und darüber ein quellfähiges Komprimat in den Stahl-Zylinder eingelegt, der Stempel aufgesetzt und diese Anordnung in das Gefäß für die Wasserzugabe gestellt (Abb. 82). Die so beschickte Quellungsdruckmeßzelle wird dann mit Hilfe der justierbaren Spindel in den die Kraftkompensationswaage umgebenden Metallrahmen eingespannt. Dabei wird die Spindel, um einen sicheren Kontakt mit der Quellungsdruckmeßzelle zu gewährleisten, so arretiert, daß eine geringe Kraft (1 - 3 N, entsprechend ca. 100-300g Gewichtsanzeige) auf den Rahmen der Kraftkompensationswaage übertragen wird. Diese "Vorspannung" ist im Vergleich zu den bei Quellungsversuchen registrierten Kräften von ca. 30 - 200 N relativ klein und deshalb durch Nullabgleich zu vernachlässigen. Die Messung beginnt damit, daß Wasser mit Hilfe einer Spritzflasche in das Becken bis über die Höhe der Wasserzutrittsöffnungen gegeben wird. Die Aufzeichnung der Kräfte erfolgt analog-digital. Die Drücke werden vom Computer entsprechend der eingegebenen Komprimatfläche errechnet.

9.3 Nachweis der 1. Ordnung beim zeitlichen Verlauf der Wasseraufnahme von Sprengmitteln

Bei chemischen Reaktionen kann die 1. (Reaktions-)Ordnung durch folgende Gleichung beschrieben werden :

$$y = y(o) \cdot e^{-k \cdot t}$$

y = Konzentration eines
Reaktionspartners
zum Zeitpunkt t

y(o) = Konzentration eines
Reaktionspartners zum
Zeitpunkt t(o)

Gl. 20

k = Geschwindigkeits-
konstante

t = Zeit

Kurvenverläufe nach dieser Exponentialfunktion beginnen zum Zeitpunkt t(o) am Maximalwert y(o) und verlaufen dann asymptotisch gegen 0. Durch Logarithmierung der y-Werte kann diese Funktion linearisiert werden und ist dann der linearen Regression zugänglich.

Der umgekehrte Fall, daß eine Exponentialfunktion zum Zeitpunkt t(o) bei y=0 beginnt und dann einem Endwert y(max) zustrebt, kann durch Gleichung 21 beschrieben werden :

$$y = y(\text{max}) \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$$

y , k , t siehe oben

y(max) = Endwert der Funktion

Gl. 21

Eine Linearisierung dieser Funktion durch Logarithmierung ist nicht möglich. Daher müssen die Funktionsparameter eines dieser Funktion gehorchenden Kurvenverlaufs durch nichtlineare Regression bestimmt werden.

Ein geeigneter Algorithmus ist z.B. das mehrdimensionale Newton-Verfahren *). Inwieweit ein ermittelter Kurvenverlauf einer bestimmten Funktion gehorcht, ist über die prozentuale Abweichung einzelner Meßdaten von den berechneten Daten sowie durch die Höhe der Fehlerquadratsumme abzuschätzen.

Bekannte Beispiele für Kurvenverläufe nach Gleichung 21 sind die Invasion als Bestandteil der Bateman-Funktion sowie Auflösungskurven von Arzneistoffen unter non-sink-Bedingungen.

*) siehe : EBERT/EDERER : "Computeranwendung in der Chemie" (36)

Es wurde bei der Bestimmung der Wasseraufnahme von Sprengmitteln gefunden, daß dieser Prozeß durch Gl. 21 zu beschreiben ist und damit der 1. Ordnung gehorcht. Ein Beispiel für beobachtete Meßdaten (y) zum Zeitpunkt (t) und die entsprechenden Abweichungen vom Kurvenverlauf der durch nichtlineare Regression der Gl. 21 am besten angepaßten Funktion, ist anhand der Wasseraufnahmekurve von Kollidon CL^R (siehe Seite 116) in Tab. 18 gegeben :

y (g)	t (min)	y (berechnet)	Differenz y - y(ber.)	Abweichung(%)	Fehler- quadrat
1,5	2,5	1,45	+0,05	+ 3,4	0,0025
2,4	4	2,1	+0,3	+ 14,1	0,09
3,55	9	3,51	+0,04	+1,1	0,016
4,4	17	4,43	-0,03	-0,8	0,009
4,75	28	4,78	-0,03	-0,7	0,009
4,9	50	4,78	+0,03	+0,5	0,009
Fehlerquadratsumme					0,134

Funktionsparameter nach Gl. 21 :

maximale Wasseraufnahme $y(\max)$: 4,88 g

Geschwindigkeitskonstante k : 0,141 (min^{-1})

Tab. 18

9.4 Pufferlösungen

9.4.1 Pufferlösungen für Freisetzungsprüfungen

Verwendet wurden Phosphat-Citrat-Pufferlösungen (Mc Ilvaine-Puffer) von pH 3, 4 und 5 entsprechend der in den "wissenschaftlichen Tabellen, Geigy" (103) jeweils angegeben Zusammensetzung.

	Citronensäure (-monohydrat)	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
pH 3	16,80 g	7,01 g
pH 4	9,41 g	18,15 g
pH 5	7,18 g	22,28 g

mit dest. Wasser jeweils auf 1000 ml auffüllen

9.4.2 Auf pH 5 gepuffertes Orangensaft-Getränk

Handelsübliche Orangensäfte weisen einen pH-Wert von 3,4 bis 3,6 auf. Deren pH-Wert kann durch Zugabe von 0,5 g Citronensäure und 2 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ auf $\text{pH } 5 \pm 0,1$ angehoben werden. Der Geschmack des gepufferten Orangensafts ist akzeptabel.

9.5 Verwendete Geräte

9.5.1 Differentialthermoanalyse

Gerät: DTA-Apparatur: Mettler TA 2000 als Tieftemperaturausführung (98 bis 823 K = -175 bis 550 °C).

Analysenbedingungen:

Heizrate: Wenn nicht anders angegeben 5 K/min

Meßbereich: 100 μV bei trockenen
1 mV bei wässrigen Proben

Probenbehälter: Aluminium-Tiegel, kaltverschweißt, 40 μl , Deckel perforiert

Referenz: Aluminium-Tiegel, leer, Deckel perforiert

Spülgas: Stickstoff, nachgereinigt, 25 ml/min

Einwaagen: 2 - 3 mg

Auswertung:

Datenspeicherung und -ausgabe über Calculator HP 9815, Kurvenzeichnung mit Plotter HP 7225A der Firma Hewlett Packard.

9.5.2 Röntgendiffraktometrie

Gerät: Röntgenpulverdiffraktometer, Fa. Phillips
Kassel mit
Röntgengenerator PW 1730, Vertikalgoniometer PW 1050
Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394, Proportionalzählrohr PW 1965/60, Verstärkereinheit PW 1390 mit Impulshöhendiskriminator, Recorder PM 8203, Röntgenröhre PW 2233/28, Focus N, Anodenmaterial - Kupfer, Cu-K α -Strahlung = 1,5418 Å

Sonderzubehör:

ITK-Röntgen-Vakuumkamera für mittlere und tiefere Temperaturen,
ITK-Heizregler, Kat.Nr. 25110
Hersteller: Fa. A. Paar KG, A-Graz

Analysenbedingungen:

Anodenspannung : 40 kV
Heizstrom : 30 mA
Winkelgeschwindigkeit: 0,05 20°/s (step)
Filter : Nickel im Primärstrahl
Aperturblende : 1
Zählrohrblende : 1 , 0,2 mm

Auswertung:

Mit Calculator HP 9815A in Verbindung mit Plotter HP 7225A .

9.5.3 Rasterelektronenmikroskopie

Gerät: Siemens Autoscans MP 43
Sputter-Anlage Fa. E. Leitz, Wetzlar
Glühkathode Au
Heizstrom 1,5 mA
Spülgas Argon
Besputterungsdauer Pulver ca. 3-5 min
Tabletten ca. 10 min
Kammerdruck 13,3 Pa

9.5.4 Polarisationsmikroskopie

Binokulare Forschungsmikroskope der Fa. Hertel und Reuss, Kassel.

Superpan S-Bin-RKPO-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 und

Superpan S-Bin-RTG-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 mit
Mikroskopheiztisch 350 der Fa. Leitz, Wetzlar

9.5.5 Thermogravimetrie

Gerät: Mettler-Thermoanalysenwaage HE 20,
Steuergerät BE 20

Analysenbedingungen:

Einwaage	: ca. 50 mg
Heizrate	: 5 K/min
Meßbereich BE 20	: 0,1 g
Spülgas	: Stickstoff (nachgereinigt) beim Aufheizen (70 ml/min). Luft beim Abkühlen (70 ml/min)

Aufzeichnung:

x-y-Schreiber Omnigraphic 2000 (Houston Texas)

Meßbereich x-Achse: 0,05 - 0,1 mv/cm

Meßbereich y-Achse: 5 mV/cm = 0,5 mg/cm

9.5.6 Mahlung

Geräte: 1. RETSCH-Mörsermühle: Mikroschnellmühle Typ MS
Best.Nr. 400

Achat-Mahlgarnitur 8 ml bzw. 0,5 ml

2. Erweka-Kugelmühle

9.5.7 Sprühtrockner

1. Mini-Spray-HO, Gastaldi FSM, Milano

2. Minor-Niro-Atomizer, Transportable Zerstäubungs-
anlage, Niro Atomizer, Kopenhagen

(zu den technischen Daten der Sprühtrockner siehe Seite 63)

9.5.8 Lyophilisation

Gerät : Gefriertrocknungsanlage Beta A, Martin Christ

Technische Daten :

Kälteaggregate : 2 * 0,41 kW, luftgekühlt

Kälteleistung : 125 kcal/h bei - 40⁰C

Eiskondensatortemperatur : ca. - 50⁰C

Kühlbadsoltemperatur : ca. - 40⁰C

Eiskondensatorleistung : ca. 2 kg/24 h

Saugvermögen der Pumpe : 2 m³/h

Endpartialdruck

ohne Gasballast : 0,06 Pa

mit Gasballast : 2 Pa

Trocknungsstellfläche : 314 cm²

Elektrische Leistungs-
aufnahme

: ca. 1,4 kW

9.6 Materialien

Aceton - Merck/Darmstadt

Acetonitril - Merck/Darmstadt

1,2-Butandiol-1-methylether, Soluphor CE - BASF/Ludwigshafen

Chloroform - Merck/Darmstadt

Citronensäure (-monohydrat) - Merck/Darmstadt

Cyclohexan - Merck/Darmstadt

Desacetyliertes Ketoconazol (R 39519) - Janssen

Pharmaceutica/Beerse, Belgien

Dextran 60 - Knoll AG/Ludwigshafen

Diethylether - Merck/Darmstadt

Diethylamin - Merck/Darmstadt

Dimethylformamid - Merck/Darmstadt

Dinatriumhydrogenphosphat - Merck/Darmstadt

Dioxan - Merck/Darmstadt

Ethanol - Bundesmonopolverwaltung

Ethylacetat - Merck/Darmstadt

n-Heptan - Merck/Darmstadt

n-Hexan - Merck/Darmstadt

Hydroxypropylmethylcellulose, Methocel E 15 - Dow Chemical

GmbH/Stade-Brunshausen

Hochdisperse Kieselsäure, Aerosil 200 - Degussa, Frankfurt/Main

Literatur-Verzeichnis :

- 1) SYMOENS, J., MOENS, M., DOM, J., SCHEIJGROND, H. et al.
Rev. Infect. Dis. 2, 676, 1980.
- 2) SCHUERMANS, V., DOM, J., MOENS, M., BAISIER, A. and SYMOENS, J.,
Janssen Pharmaceutica, Clinical Research Report,
R 41400/49, 1980.
- 3) HEEL, R.C.,
Ketoconazol in the Managment of Fungal Disease,
LEVINE, H.B., (Ed.), ADIS-Press, New Zealand, 1982.
- 4) BOTTER, A.A., DETHIER, F., MERTENS, R.L.J. et al.,
Mykosen 22, 273-278, 1979.
- 5) HANEKE, E.,
Z. Hautkr. 57, 1165-1176, 1982.
- 6) SYMOENS, J., and CAUWENBERGH, G.,
in JUCKER, E. : Progress in Drug Research 27, 63-84,
Birkhäuser Verlag, Basel, Boston, Stuttgart, 1983.
- 7) CANTANZARO, A., EINSTEIN, M., LEVINE, B., ROSS., B.J.,
SCHILLACI, R., FIERER, J., FRIEDMAN, P.J.,
Ann. Intern. Med. 96, 436-440, 1982.
- 8) ROSS, J.B., LEVINE, B., CANTANZARO, A. et al.,
Ann. Intern. Med. 96, 440-443, 1982.
- 9) VAN DER MEER, J.W.M., KEUNIG, J.J., SCHEIJGROND, H.W.,
HEYKANTS, J. et al.,
J. Antimicrob. Chemother. 6, 552-554, 1980.
- 10) WIN LOUNG CHIOU und RIEGELMANN, S.,
J. Pharm. Sci. 58, 1505-1510, 1969.
- 11) WIN LOUNG CHIOU und RIEGELMANN, S.,
J. Pharm. Sci. 59, 937-942, 1970.
- 12) WIN LOUNG CHIOU und RIEGELMANN, S.,
J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302, 1971.
- 13) FRÖMMING, K.-H.,
Pharm. Ztg. 117, 772-779, 1972.
- 14) LIPPOLD, B.C., LÜTSCHG, R. und ULLMANN, E.,
Acta Pharm. Technol. 24, (3), 213-220, 1978.

- 15) BADAWAY, A.A., EL-SAYED, A.A. und KHATTAB, F.I.,
Pharm. Ind. 40, 392-396, 1978.
- 16) RUPPRECHT, H., BIRSACK, M.-J. und KINDL, G.,
Colloid & Polymer Sci. 252, 415, 1974.
- 17) NÜRNBERG, E., KRIEGER, M. und BAFORT, M.J.,
Pharm. Ind. 43, 278-282, 1981.
- 18) Doktor i.v., Standardinformation für Krankenhaus-
apotheker, Janssen GmbH., 1982.
- 19) KRIEGER, M.,
Dissertation, Erlangen 1980.
- 20) BLEIMÜLLER, G.,
Dissertation, Erlangen 1980.
- 21) DÖLLE, B.,
Dissertation, Erlangen 1981.
- 22) The Merck-Index, Tenth Edition, Rahway, N.J., USA, 1983.
- 23) PEETERS, O.M., BLATON, N.M. and DE RANter C.J.,
Acta Cryst. B35, 2461-2464, 1979.
- 24) EBEL, F.,
in "Stereochemie", Ed. FREUDENBERG, K., Leipzig und Wien
1933.
- 25) CHRISTEN, H.R.,
Grundlagen der organischen Chemie,
4. Auflage, Sauerländer-Qiesterweg-Salle Verlag,
Frankfurt, Berlin und München, 1977.
- 26) Janssen Pharmaceutica, F.C.-Report 77-29, R 18134, 1977.
- 27) KEIL, M.,
Dissertation in Vorbereitung, Erlangen.
- 28) KREBS, A.A. and SPEAKMAN, J.C.,
J. Chem. Soc. , 593-595, 1945.
- 29) KRÜGER-THIEMER, E., SCHLENDER, B. und SEYDEL, J.,
Arzneim. Forsch. 13, 894-905, 1963.
- 30) BURGER, A.,
Pharm. Ind. 35, 626-633, 1973.
- 31) HOU, J.P. and POOLE, J.W.,
J. pharm. Sci. 58, 1510-1515, 1969.
- 32) TSUJI, A., NAKASHIMA, E., HANNANO, S. and YAMANA, T.,
J. pharm. Sci. 67, 1059-1066, 1978.

- 33) KRAMER, S.F. and FLYNN, G.L.,
J. Pharm. Sci. 61, 1896-1896, 1972.
- 34) LIPPOLD, B. und LICHEY, J.F.,
Arch. Pharm. 341, 541-556, 1981.
- 35) BLIEFERT, C.
"pH-Wert-Berechnungen" , Verlag Chemie, Weinheim-New York
1978.
- 36) EBERT, K. und EDERER, H.,
"Computeranwendungen in der Chemie",
Verlag Chemie, Weinheim, 1983.
- 37) Janssen Pharmaceutica, F.C.-Report 80-99, R 18134, 1980.
- 38) PLEMPER, M.,
Mykosen 23, 16-27, 1980.
- 39) Wissenschaftl. Tabellen Geigy, Teilband Körper-
flüssigkeiten, 8. Auflage, Basel, 1977.
- 40) SODEMAN, W.A. and SODEMAN, W.A.;
Patologic Physiology, Mechanisms of diseases.
4. Edition, Philadelphia-London, 1967.
- 41) DAVENPORT, H.W.,
Physiologie der Verdauung., Stuttgart-New York, 1971.
- 42) KUNA, H.,
Arch. Int. Pharmacodyn. 151, 79-, 1976.
- 43) MALAGELADA, J.-R., LONGSTRETH, G.F., SUMMERSKILL, W.H.J.
and GO, V.L.W.,
Gastroenterology 70, 203-210, 1976.
- 44) BRASS, C., GALGANI J.N., BLASCHKE, T., DEFELICE, R.,
O REILLY, R.A. and STEVENS, D.A.,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 21/1, 151-158,
1982.
- 45) MANISTÖ, P.T., MÄNTYLÄ, S., NYKÄNEN, S., et al.
Antimicrob. Agents Chemother. 21, 730-733, 1982.
- 46) DOTEVALL, G.,
Acta med. scand. 170, 59-, 1961.
- 47) KORKUSCHKO, O.W. und KOTKO, D.N.,
Aktuel. Gerontol. 6, 305-310, 1976.
- 48) BIRD, T., HALL, M.R. and SCHADE, R.D.,
Gerontologie 23, 309-321, 1977.

- 49) ARENDT, R.,
Z. Alternsforschung 26, 383-388, 1973.
- 50) DROUHET, E. and DU PONT, B.,
Am. J. Med. 74/1B, 74-79, 1983.
- 51) BARDARE, M., PIETOGRADO, M.C., TORTORANO, A.M. and
VIVIANI, M.A.,
13 th International Congress of Chemotherapy,
Vienna, 1983.
- 52) CARLSON, J.A., MANN, H.J. and CANAFAX, D.M.,
Am. J. Hosp. Pharm. 40, 1334-1336, 1983.
- 53) GRIMMER, H.,
Z. Hautkr. 55, 1136-1150, 1980.
- 54) NOYES, A.R., WHITHNEY, R.R.,
J. Amer. Chem. Soc. 19, 930- , 1897.
- 55) DOS 3243544, A 61K31/41 , Off.-tag : 30.5.1984
- 56) DOS 3243546, A 61K31/41 , Off.-tag : 30.5.1984
- 57) NELSON, E., KNOECHEL, E.A., HAMLIN, W.E. and WAGNER, J.G.,
J. Pharm. Sci. 51, 509- , 1962.
- 58) KRÖLL, K.,
Trockner und Trocknungsverfahren, 2.Auflage,
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1978.
- 59) KNEULE, F.,
Das Trocknen, 2. Auflage, Sauerländer Verlag,
Aarau und Frankfurt/M., 1975.
- 60) NÜRNBERG, E.,
Habilitationsschrift, Universität Marburg, 1970.
- 61) NÜRNBERG, E.,
Acta Pharm. Tech. 26, 39-67, 1980.
- 62) NÜRNBERG, E.,
Prog. Colloid. Sci. 59, 55-69, 1976.
- 63) JUNGINGER, H.,
Habilitationsschrift, Universität Braunschweig, 1976.
- 64) JUNGINGER, H.,
Pharm. Ind. 39, 383-388, 1977.
- 65) KALA, H., TRAUE, J., MOLDENHAUER, H. und ZESSIN, G.,
Pharmazie 34, 779-784, 1979.

- 66) KALA, H., TRAUE, J., MOLDENHAUER, H. und ZESSIN, G.,
Pharmazie 36, 106-111, 1981.
- 67) NÜRNBERG, E., und DÜLLE, B.,
Pharm. Ind. 42, 1019-1026, 1981.
- 68) ZABETAKIS, M.G.,
"Flammability characteristics of combustible gases and
vapours", US Bureau of Mines Bulletin Nr.627, 1965.
- 69) VAUCK, R.H. und MÜLLER, H.A.,
Grundoperationen chemischer Verfahrenstechnik, 6. Auflage
Verlag Chemie, Weinheim-Deerfield Beach-Basel, 1982.
- 70) KOCH, H.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 119, 625, 1979.
- 71) KOCH, H.,
Pharm. Unserer Zeit, 7, 115, 1972.
- 72) KANIG, J.L.,
J. Pharm. Sci. 53, 188, 1964.
- 73) RUPP, R. und HEALY, J.,
Acta Pharm. Technol. 21, 191, 1975.
- 74) DOS 2416903
- 75) HOPP, A.,
Dissertation , Erlangen 1981.
- 76) GRAF, E. und BOTHE, W.,
Pharm. Unserer Zeit 13, 71-82, 1984.
- 77) MULLINS, J.D. and MACEK, I.J.,
J. Amer. Pharm. Ass. 49, 245-248, 1959.
- 78) OECHSLEIN, W.,
Dissertation in Vorbereitung, Erlangen.
- 79) NÜRNBERG, E.,
Pharm. Ind. 34, 193-206, 1972.
- 80) LIST, P.H.,
"Arzneiformenlehre" , 3. Auflage, Wiss. Verlagsges. mbH
Stuttgart, 1982.
- 81) KORNBUM, S.S. and STOOPAK, S.B.,
J. Pharm. Sci 62, 43-49, 1973.
- 82) LIST, P.H. und MUZZAM, U.A.,
Pharm. Ind. 41, 459-464 und 1075-1077, 1979.

- 83) MEIER, J., RETTIG, H. und HESS, H.,
"Biopharmazie" , Thieme Verlag, Stuttgart, 1981.
- 84) MAKSYMUK, A.W., LEVINE, H.B. and BODEY, G.P.,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22/1, 43-46,
1982.
- 85) HEYKANTS, J., WOESTENBORGH, R., MICHIELSEN, L. et al.,
Janssen Pharmaceutica, Clinical Research Report,
Nr. 19056, R 41400/26, 1980.
- 86) SEO, M.,
Curr. Med. Res. Op. 5, 169-, 1977.
- 87) BRUGMANS, J., SCHEIJGROND, H., VAN CUTSEM, J.,
VAN DEN BOSSCHE, H., BAISIER, A. and HÜRIG, CH.,
Mykosen 23, 405-, 1980.
- 88) DANESHMEND, T.K., WARNOCK D.W., ENE, M.D., et al.,
J. Antimicrob. Chemother. 12, 1185-188, 1983.
- 89) DOS 2708419, A 61K9/08 , Off.-tag : 31.8.78
- 90) DOS 2829408, A 61K31/79 , Off.-tag : 1.2.79
- 91) DOS 2445400, A 61K31/635 , Off.-tag : 3.4.75
- 92) LORENZ, W., REIMANN, H.J., SCHMAL, A. et al.,
Agents and Actions 7/1, 63-67, 1977.
- 93) SIEBKE, H., ELLERSTEN, B.B. and LIND, B.,
Br. J. Anaesth. 48, 1187-1189, 1976.
- 94) WATKINS, J.,
Br. J. Anaesth. 51, 51-59, 1979
- 95) CLARKE, R.S.J., DUNDEE, J.W., GARRETT, R.T. et al.,
Br. J. Anaesth. 47, 575-584, 1975.
- 96) Persönliche Mitteilung der BASF, Ludwigshafen
- 97) SCHÖNFELD, N.,
"Grenzflächenaktive Äthylenoxid-Addukte",
Wiss. Verlagsges. mbH, Stuttgart, 1976.
- 98) DOS 2538678, A 61K31/635 , Off.-tag : 3.3.77
- 99) Persönliche Mitteilung der Firma Janssen Pharmaceutica,
Beerse, Belgien
- 100) GRIMM, W. und SCHEPKY, G.,
"Stabilitätsprüfung in der Pharmazie",
Editio Cantor, Aulendorf, 1980.

- 101) Janssen Pharmaceutica, Preclinical Research Report
N 19637, R 41400/34 , 1980.
- 102) HARRIS, R., JONES, H.E. and ARTIS, W.M.,
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 24/6,
876-882, 1983.
- 103) Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Hämatologie
und Humangenetik, 8. Auflage, 1979.
- 104) Janssen Pharmaceutica, F.C.-Report 80-10, R41400, 1980.

Lebenslauf :

Name	Fritsch, <u>Christian</u> Friedrich
01.01.1955	Geboren in Erlangen als zweites Kind der Eheleute Oskar Fritsch und Barbara, geb. Kremser
	Geschwister : Oskar, Annegret, Michael
1961 - 1965	Volksschule in Erlangen
1965 - 1974	Besuch des Humanistischen Gymnasiums Fridericianum in Erlangen
WS 1974/75	Studium der Chemie (Dipl.) an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1975 - 1980	Studium der Pharmazie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1978	Erster Prüfungsabschnitt nach der Approbationsordnung für Apotheker
1980	Zweiter Prüfungsabschnitt nach der Approbationsordnung für Apotheker
15.5.1980 - 15.11.1980	Pharmaziepraktikant in der Berolina-Apotheke in Fürth
seit 1980	Doktorand bei Herrn Prof. Dr. E. Nürnberg am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität
1981	Pharmazeutische Staatsprüfung in München Erhalt der Approbation als Apotheker
seit 1982	Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten
1983	Eintritt in die Fußballmannschaft des VdS Spardorf
März 1984	Bekanntschaft mit Petra

